

Wirkungsbeeinflussung von Pharmaka durch ionisierende Strahlen und Radiomimetika

Lore Servatius

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546706_0013

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. D. Hegner

Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. K. Tempel

WIRKUNGSBEEINFLUSSUNG VON PHARMAKA
DURCH IONISIERENDE STRAHLEN UND RADIOMIMETIKA

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Lore Servatius
aus Hagenow

München 1975



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus

Referent: Prof. Dr. K. Tempel

Korreferent: Prof. Dr. M. Ruf

Tag der Promotion: 5. Mai 1975

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Problemstellung	1
2.	Einleitung	2
2.1.	Zur biologischen Strahlenwirkung	2
2.2.	Zur Wirkung von Radiomimetika	5
3.	Literatur	7
3.1.	Pharmaka mit Wirkung auf das Gehirn	7
3.1.1.	Narkotika und Hypnotika	7
3.1.1.1.	Pharmakokinetik	8
3.1.1.2.	Pharmakodynamik	11
3.1.1.2.1.	Electroencephalographische Untersuchungen	11
3.1.1.2.2.	Biochemische Untersuchungen	13
3.1.2.	Antikonvulsiva	16
3.1.2.1.	Pharmakokinetik	17
3.1.2.2.	Pharmakodynamik	17
3.1.3.	Analeptika und Psychostimulantien	19
3.1.3.1.	Pharmakokinetik	19
3.1.3.2.	Pharmakodynamik	20
3.1.4.	Neuroplegika und Tranquilizer	22
3.1.4.1.	Pharmakokinetik	22
3.1.4.2.	Pharmakodynamik	23
3.1.5.	Analgetika und Antalgetika	26
3.1.5.1.	Pharmakokinetik	27
3.1.5.1.1.	Opiate	27
3.1.5.1.2.	Pyrazolderivate	28
3.1.5.1.3.	Salicylsäuregruppe	29
3.2.	Pharmaka mit Wirkung auf vegetativ innervierte Organe	31
3.2.1.	Sympathomimetika (Adrenerge Agonisten)	31
3.2.2.	Parasympathomimetika (Acetylcholin-ähnliche Agonisten)	33
3.2.3.	BaCl ₂	35
3.2.4.	Adrenerge Antagonisten und Acetylcholin-Antagonisten	36
3.2.5.	Herzwirksame Pharmaka	37

II

	Seite
3.2.5.1. Positiv inotrop wirksame Substanzen	38
3.2.5.2. Negativ inotrop wirksame Substanzen	38
3.2.6. Anhang: Choleretikum	39
3.3. Pharmaka mit Wirkung auf das motorische System Hier: Succinylcholin	40
3.4. Pharmaka mit Wirkung auf endokrine Drüsen	42
3.4.1. Inselzellen des Pankreas	42
3.4.2. Hypophyse	44
3.4.2.1. Hypophysenvorderlappen	44
3.4.2.2. Hypophysenhinterlappen	45
3.5. Chemotherapeutika, Antibiotika und Phagozytosestimulantien	46
3.6. Gifte	48
Tabellen	49
3.7. Zur Wirkung von ionis. Strahlen und Radiomimetika auf den Stoffwechsel von Pharmaka	105
3.7.1. Resorption	105
3.7.2. Metabolismus	107
3.7.3. Exkretion	108
3.7.4. Pharmakokinetik	108
Tabellen	109
4. Material und Methodik	123
4.1. Reagentien und Tiermaterial	123
4.1.1. Reagentien	123
4.1.2. Tiermaterial	123
4.1.3. Fütterung der Versuchstiere	123
4.1.4. Behandlung der Tiere	124
4.1.4.1. Bestrahlung	124
4.1.4.2. Applikation von Triäthylenmelamin [®] (TEM)	124
4.1.4.3. Applikation von Hexobarbital-Na	124
4.1.5. Haltung der Tiere während der Versuche	124
4.2. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung bzw. TEM auf die hypnotische Wirkung von Hexobarbital bei der Maus	125
4.2.1. Prinzip	125
4.2.2. Ausführung	125
4.2.3. Statistische Auswertung	125

III

	Seite
4.3. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung bzw. TEM auf die Hexobarbitalkonzentration im Gehirn der Maus	126
4.3.1. Prinzip	126
4.3.2. Lösungen	126
4.3.3. Ausführung	126
4.3.4. Bestimmung der Hexobarbitalkonzentration	127
4.3.5. Statistische Auswertung	127
5. Ergebnisse	128
5.1. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung bzw. TEM auf die hypnotische Wirkung von Hexobarbital bei der Maus	128
5.1.1. Zur Methodik	128
5.1.2. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung auf die hypnotische Wirkung von Hexobarbital bei der Maus	131
5.1.2.1. Akuter Versuch	131
5.1.2.1.1. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen 24 h nach GKB in Abhängigkeit von der Strahlendosis	131
5.1.2.1.2. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen nach GKB mit 1400 R in Abhängigkeit vom Versuchszeitpunkt	131
5.1.2.1.3. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen während GKB	132
5.1.2.2. Chronischer Versuch Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen nach mehrmaliger GKB	132
Tabellen	133
5.1.3. Wirkung von TEM auf die hypnotische Wirkung von Hexobarbital bei der Maus	137
5.1.3.1. Akuter Versuch	137
5.1.3.1.1. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen unmittelbar nach Gabe von TEM	137
5.1.3.1.2. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen 12 Stunden nach Gabe von TEM	137
5.1.3.2. Chronischer Versuch Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen nach mehrmaliger Gabe von TEM	137
Tabellen	139
5.2. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung bzw. TEM auf die Hexobarbitalkonzentration im Gehirn der Maus	142
5.2.1. Zur Methodik	142
5.2.1.1. Eichkurven	142
5.2.1.2. Statistik	142

	Seite
5.2.2.	Wirkung von Ganzkörperbestrahlung auf die Hexobarbitalkonzentration im Gehirn der Maus
	144
5.2.2.1.	Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 12 Stunden nach GKB mit 1400 R
	144
5.2.2.2.	Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen nach mehrmaliger GKB
	145
5.2.3.	Wirkung von TEM auf die Hexobarbitalkonzentration im Gehirn der Maus
	145
	Tabellen
	146
6.	Diskussion
	160
6.1.	GKB
	160
6.1.1.	Akuter Versuch
	160
6.1.1.2.	Pharmakokinetik
	161
6.1.1.3.	Pharmakodynamik
	162
6.1.2.	Chronischer Versuch
	164
6.1.2.1.	Pharmakokinetik
	165
6.1.2.2.	Pharmakodynamik
	165
6.2.	TEM
	166
6.2.1.	Applikation unmittelbar vor Hexobarbital
	166
6.2.2.	Applikation 12 h vor Hexobarbital
	166
6.3.	Chronische Gabe
	167
7.	Zusammenfassung
	168
	Summery
	170
	Literaturverzeichnis
	172

1. PROBLEMSTELLUNG

Mensch und Tier können in zunehmendem Maße dem Einfluß ionisierender Strahlen ausgesetzt sein. Während die Gesetze ihrer Absorption durch Materie, die sich unmittelbar anschließenden physikalisch-chemischen Wechselwirkungen und die Endwirkungen am biologischen Objekt ihrer Art nach weitgehend bekannt sind, sind die Ansichten über die jeweils zugrunde liegenden molekularen und biologisch-chemischen Wirkungsmechanismen nach wie vor sehr unterschiedlich. Versuche zu ihrer Aufklärung erstrecken sich dabei auf körpereigene und körperfremde Stoffe. Zu letzteren gehören Arzneimittel und Gifte. Ihre Wirkung am bestrahlten Tier ist für die experimentelle und angewandte Strahlenbiologie gleichermaßen von Bedeutung. Entsprechendes gilt für die zum Vergleich mit ionisierenden Strahlen herangezogenen Radiomimetika vom Typ der "Biologischen Alkylantien". Ihre Verwendung als Zytostatika und Immunosuppressiva nimmt laufend zu.

Vorliegend wurde der Versuch unternommen, die angedeutete Problematik anhand des gegenwärtigen Schrifttums sowie am Beispiel der Wirkungsänderung von Hexobarbital bei Mäusen nach Einwirkung von Röntgenstrahlen und 2,4,6-Triäthylenimino-1,3,5-triazin (TEM) darzustellen.

2.

EINLEITUNG2.1. Zur biologischen Strahlenwirkung

(l.c. 8, 37, 50, 73, 86, 94, 124, 290, 317, 332, 389)

Ionisierende Strahlen entstehen beim Zerfall natürlicher und künstlicher instabiler Isotope oder werden durch elektrische Felder in besonderen Generatoren erzeugt.

Man unterscheidet korpuskuläre und nicht-korpuskuläre Strahlen. Zur ersteren gehören z.B. Elektronen-(β -Strahlen), Heliumkern-(α -Strahlen), Protonen- (positive Elementarladung der Masse 1) und Neutronen-Strahlen (ohne Ladung mit Masse 1). Nicht-korpuskuläre Strahlen stellen den kurzwelligen energiereichen Anteil des Spektrums der elektromagnetischen Strahlung dar und werden nach ihrem Entdecker bzw. ihrer Entstehung als Röntgen- oder γ -Strahlen bezeichnet.

Die Wirkung ionisierender Strahlen wird ausschließlich durch den im bestrahlten Material absorbierten Energieanteil bestimmt (317). Die Energieabsorption selbst vollzieht sich im atomaren Bereich (332), wobei die Energie eines Quants oder Teilchens vollständig oder teilweise auf das entsprechende Atom übertragen wird (8, 290). Neutronen übertragen ihre Energie zunächst auf den Atomkern, während die übrigen Strahlenarten bei Energien von weniger als 10 Megaelektronenvolt vorwiegend mit Hüllenelektronen interferieren. Als unmittelbare Folge der Strahlenabsorption entstehen angeregte Moleküle, mit kinetischer Energie versehene "Sekundärelektronen" und Molekülbruchstücke mit einem unpaarigen Valenzelektron, die als Radikale bzw. Radikal-Ionen bezeichnet werden (73). Mit Hilfe von Nebel- und Blaskammer ließ sich zeigen, daß Ionisationsvorgänge auch im gasförmigen oder flüssigen Medium diskontinuierlich und in statistischer Verteilung erfolgen: In unmittelbarer Nähe einer Quanten- oder Teilchenbahn bilden sich Primärionisationen. Um die Teilchenbahn induzieren Sekundärelektronen "eine Wolke" zufällig verteilter nachgeordneter Ionisationsvorgänge.

Hinsichtlich der Beziehungen zwischen Absorptions- und Wirkungs-

volumen wird zwischen direkter und indirekter Strahlenwirkung unterschieden (332):

Bei der direkten Strahlenwirkung sind die Absorptions- bzw. Ionisations- und Wirkungsvolumina (z.B. im DNS oder Proteinmolekül) identisch; die Wirkung bleibt auf das Molekül beschränkt, welches von einer Ionisation betroffen wurde. Bei der indirekten Strahlenwirkung wird die Strahlenenergie zunächst durch das Medium (im Falle biologischen Materials vorwiegend durch Wassermoleküle) absorbiert und über dabei gebildete Radikale (z.B. $H^{\cdot}$, $OH^{\cdot}$, $HO_2^{\cdot}$) und deren Folgeprodukte an andere Moleküle weitergegeben. An der biologischen Strahlenwirkung sind beide Mechanismen beteiligt.

Der Abschätzung der zellulären Strahlenempfindlichkeit liegt die bereits von BERGONIÉ und TRIBONDEAU (1906) aufgestellte Regel zugrunde, daß die Strahlensensibilität von Zellen ihrer Reproduktionsfähigkeit (Mitosefähigkeit) direkt und ihrem Differenzierungsgrad umgekehrt proportional ist. Eine Ausnahme von dieser Regel bilden Lymphozyten und Oozyten (124).

Generell wird dem Zellkern, insbesondere dem Träger der genetischen Information, der DNS, für die Entwicklung der biologischen Strahlenwirkungen grundsätzliche Bedeutung beigemessen.

Der gewebliche Strahlenschaden ist vor allem eine Funktion des Anteils primär strahlenempfindlicher Elemente. Handelt es sich dabei um teilungsaktive Zellen, ist der Manifestationszeitpunkt der Strahlenschäden letztlich Ausdruck des Reifezyklus und der mittleren Überlebenszeit der betroffenen Zellen.

Wird ein Säugetier einmalig und akut mit Strahlendosen von einigen Hundert R bzw. rd belastet, summieren sich alle geweblichen Strahlenschäden nebst Folgereaktionen zum Bild einer "schweren Allgemeinerkrankung von septikämischem Charakter", welche als "Strahlenkrankheit" oder "Strahlensyndrom" bezeichnet wird. Sein zeitlicher Ablauf läßt Reaktionsphasen erkennen, denen grobschematisch die in Tab. 2.1. zusammengefaßten Symptome zugeordnet werden können.

Tab. 2.1.

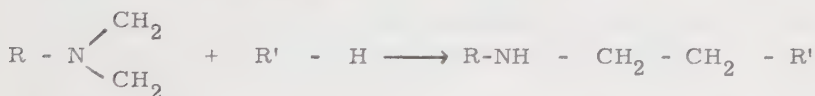
Zusammenstellung der klinischen Symptome der Strahlenkrankheit (nach Bacq u. Alexander (8))

Zeit nach dem Strahleninsult	Letaldosis 600 R	Halbe Letaldosis 400 R	Mäßige Dosen 300 R - 100 R
	Nausea und Erbrechen nach 1 - 2 Stunden		
1. Woche	Keine charakteristischen Symptome	Keine charakteristischen Symptome	Keine charakteristischen Symptome
2. Woche	Durchfall Erbrechen Entzündung von Mund und Rachen Fieber Rasche Gewichtsabnahme Tod (wahrscheinlich 100 %ige Mortalität)		
3. Woche			
4. Woche			
		Beginnende Epilation Appetitlosigkeit und allgemeine Übelkeit Fieber Schwere Entzündung von Mund und Rachen Blasse Petechiale Blutungen, Durchfall, Nasenbluten Rasche Gewichtsabnahme Tod (wahrscheinliche Sterblichkeit 50 %)	Epilation Appetitlosigkeit und allgemeine Übelkeit Trockener Hals Blasse Petechiale Blutungen Durchfall Mäßige Gewichtsabnahme (Erholung möglich, wenn nicht durch eine ungünstige körperliche Disposition oder durch eine Infektion oder durch eine sonstige überlagerte Schädigung kompliziert)

2.2. Zur Wirkung von Radiomimetika

(l.c. 5, 8, 90, 91, 188, 201, 212, 213, 268, 308, 368, 343, 372, 317)

Radiomimetika sind chemische Verbindungen, die ähnliche Endwirkungen am biologischen Objekt besitzen wie ionisierende Strahlen (l.c. 201, p 268). Sie wirken auf den Ruhekern mutagen und karzinogen, hemmen die Mitose und erzeugen echte Chromosomenbrüche (8). Koller (188) schränkte den Begriff im wesentlichen auf Schwefel- und Stickstofflost-Derivate, Äthylenimine, Epoxyde und Methansulfonsäureester ein. Der im angloamerikanischen Schrifttum üblichere Begriff "biological alkylating agents" umfaßt alle Verbindungen, die in einem anderen Molekül ein Wasserstoffatom durch ein Alkylradikal ersetzen können (308). Biologische Alkylantien enthalten in ihrem Molekül Atome bzw. Atomgruppen mit infolge ihrer atomaren Struktur hoher Elektronenaffinität und daher hoher Elektronendichte. Solche Verbindungen dissoziieren in wässrigem Milieu unter Bildung eines Alkylradikals und eines anionischen Restes. Das instabile ("elektrophile") Alkylradikal "versucht" in einen stabilen Zustand überzugehen, indem es mit elektronenreichen ("nukleophilen") Zentren reagiert.

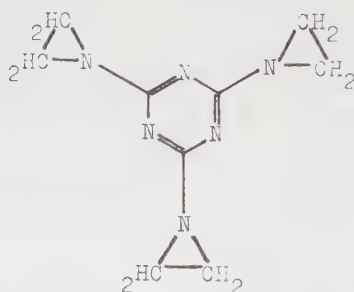


Die Alkylierung beruht auf der sehr leicht erfolgenden Öffnung des "gespannten" Äthyleniminoringes, wobei biologische Verbindungen im Sinne des Schemas alkyliert und inaktiviert werden können.

Es hat sich gezeigt, daß es in vitro keine verbindliche, die biologische Wirkung der Radiomimetika erklärende Spezifität gegenüber Reaktionspartnern gibt (308). Die Reaktionsgeschwindigkeit ist abhängig von Art und Konzentration der Reaktionspartner sowie dem Reaktionsmilieu. Ihre Wirkung auf das biologische Objekt wird außerdem durch alle Faktoren beeinflusst, welche die Konzentration der wirksamen Verbindungen am Wirkungsort bestimmen.

Bei Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Radiomi-

metika am biologischen Objekt wurde festgestellt, daß der Besitz einer oder mehrerer "funktioneller Gruppen" (z.B. S- und N-Chlor-äthylenamin-, Epoxyd-, und Mesyloxy-Gruppen) entscheidend ist. Verbindungen mit zwei oder mehreren solcher Gruppen sind dabei um ein Mehrfaches wirksamer als Verbindungen mit nur einer funktionellen Gruppe (343). Als Beispiel sei auf die Verbindung TEM verwiesen:



Zu den wesentlichsten biologischen Wirkungen von radiomimetisch wirksamen Verbindungen gehört die Hemmung von Zellteilung und DNS-Synthese (213). Als Ursache kommen u.a. Alkylierungsvorgänge an der DNS und am DNS-Protein-Komplex des Zellkerns in Betracht (213). Bei unterschiedlichem molekularem Wirkungsmechanismus (372, 15, 90, 91, 318) führen Radiomimetika in toxischen Dosen beim Säuger zu einem ähnlichen Wirkungsbild wie ionisierende Strahlen.

3. LITERATUR

3.1. Pharmaka mit Wirkung auf das Gehirn

3.1.1. Narkotika und Hypnotika

Die Arzneimittelgruppe der Narkotika umfaßt die Inhalations- und Injektionsnarkotika.

Narkose wird als reversible, teilweise oder totale Aufhebung der Funktionen der lebenden Zelle definiert, die mit verminderter O_2 -Aufnahme einhergeht. Grundsätzlich ist jede Zelle narkotisierbar. Es handelt sich also nicht um eine spezifische pharmakologische Wirkung. Für die praktische Anwendung der Narkotika ist die besondere Empfindlichkeit des Nervensystems gegenüber diesen Substanzen von Bedeutung. Zwischen chemischer Struktur und narkotischer Wirkung lassen sich bislang kaum Beziehungen aufstellen. Die Skala der narkotisch wirksamen Verbindungen reicht von anorganischen Gasen (Edelgase, Stickoxyd) über einfache organische Verbindungen (Acetylen, Äther, Halothan) bis zu komplizierteren Barbitursäure- und Steroidderivaten. Bei der Vielzahl der Narkotika ganz unterschiedlicher Struktur ist ein gemeinsamer Wirkungsmechanismus zweifelhaft. Lange Zeit hat man das gemeinsame Wirkungsprinzip der Narkotika in ihrem Lipid-Wasser-Verteilungskoeffizienten gesehen. Dieser entscheidet zwar darüber, ob eine Verbindung in das ZNS gelangen kann, über den eigentlichen Wirkungsmechanismus sagt er nichts aus. Es bestehen zahlreiche Narkosetheorien, der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch noch nicht geklärt.

Die Hypnotika (Schlafmittel) gehören nicht einer eigenen Arzneimittelgruppe an; es handelt sich vielmehr um einen "quantitativen Begriff". In einem bestimmten Dosissbereich wirken sie hypnotisch, wird eine geringere Dosis gewählt, wirken sie nur sedativ, in größeren Dosen narkotisch.

(l.c. 106, 201)

Die Mehrzahl der Befunde zur Wirkung von Narkotika am bestrahlten Säuger verweist auf Wirkungsverlängerung bzw. Steigerung der Toxizität (Tab. 3.1.). Die Ursachen können pharmakokinetischer und/oder pharmakodynamischer Art sein.

3.1.1.1. Pharmakokinetik

a) Plasma, Gehirn und Liquor

Bei Untersuchungen an Affen mit Barbital, Pentobarbital und Hexobarbital zeigten DAVIS et al. (68) für alle drei Barbiturattypen eine strahlendosisabhängige Verlängerung der Plasma-HWZ (Tab. 3.10/1-3). Signifikante Werte ergaben sich für Barbital nach 5000 rd und für Hexobarbital nach 10 000 rd. Die Liquor-HWZ von Pentobarbital war nach 5 000 rd gleichfalls signifikant verlängert (Tab. 3.20/4). Eine Erklärung für die gegenüber Hexo- und Pentobarbital wesentlich stärkere Beeinflussung der Wirkung von Barbital ließ sich aus dem unterschiedlichen Eliminationsverhalten der Barbiturate ableiten: Barbital wird unverändert durch die Niere ausgeschieden und erscheint zu 90% im Harn. Hexobarbital und Pentobarbital werden in der Leber metabolisiert und nur zu etwa 3% in unveränderter Form renal ausgeschieden. Der weitere Schluß der Autoren lag somit nahe, daß die renale Ausscheidung durch ionisierende Strahlen stärker beeinflusst wird, als die Tätigkeit der Leberenzyme.

GROSSMANN (132) bestimmte am 3. und 6. Tag nach GKB mit 600 R die Konzentration von Thiopental in Blut (Tab. 3.20/5), Harn (Tab. 3.19/1) und Gehirn (Tab. 3.20/6) von Ratten.

Bei den bestrahlten Tieren ergab sich gegenüber Kontrollen ein (statistisch nicht signifikanter) Abfall der Thiopental-Konzentration im Harn und ein längeres Verbleiben im Gehirn.

Nach Kopfbestrahlung von Ratten mit 10 000 R war die Hexobarbital-Konzentration im Gehirn zum Zeitpunkt des Erwachens gegenüber den Kontrollwerten signifikant erniedrigt (Tab. 3.20/7). NAIR (257) folgerte daraus, daß die Narkose bei den bestrahlten Tieren mit geringerer Barbituratmenge aufrechterhalten wird.

Nach NAIR (257) erscheinen Thiopental, Pentobarbital und Hexobarbital außerdem bei bestrahlten Tieren schneller im Gehirn als bei unbestrahlten Kontrolltieren (Tab. 3.20/8-10), was mit dem rascheren Wirkungseintritt von Barbital und Pentobarbital (Tab. 3.1/17, 27) nach Bestrahlung korreliert.

Soweit untersucht, sind die Ursachen der Wirkungsverlängerung von Barbituraten unter dem Einfluß von biologischen Alkylantien vor allem pharmakokinetischer Art: DONELLI et al. (79) bestimmten neben der Wirkung auch die Konzentration von Pentobarbital im Blut und Gehirn von Ratten 7 Tage nach Cyclophosphamidbehandlung mit 120 mg/kg. Gegenüber den Kontrollen ergaben sich bei den mit Cyclophosphamid behandelten Tieren signifikant höhere Pentobarbital-Konzentrationen in beiden Geweben (Tab. 3.20./11). Die Ansprechbarkeit der mit Cyclophosphamid behandelten Tiere gegenüber Pentobarbital war nicht verändert, da nach gleichwirksamen Dosen des Barbiturats (die Kontrollen erhielten 35 mg/kg und die behandelten Tiere 25 mg/kg Pentobarbital i.p.) beide Tiergruppen zu Beginn und am Ende der Narkose gleich hohe Gehirnkonzentrationen aufwiesen.

b) Leber

Bei der Ratte ist die Entwicklung des Hexobarbital-abbauenden Systems der Leber geschlechtsabhängig.

28-30 Tage post partum beginnt bei männlichen Tieren ein rascher Anstieg ihrer Enzymaktivität, der im Alter von etwa 80 Tagen abgeschlossen ist. Die Enzymaktivität ist dann etwa 3 mal so groß wie bei den gleichalten, weiblichen Ratten (259). Durch Lokalbestrahlung der Beckenregion (am 14. Tag der Gestation) mit 25 oder 50 R oder frühe postnatale Bestrahlung mit 200-400 R (GKB oder Kopf allein) wird die normale Entwicklung des Enzymsystems bei den männlichen Ratten gehemmt (255, 259, 384, 386, 388).

Auch die Resynthese des Enzymsystems teilhepatoektomierter, adulter, männlicher Ratten erfolgt nach GKB verzögert (384). Zur Hemmung des Enzymsystems bei ausgewachsenen männlichen Ratten (Untersuchungszeitpunkt: 72 h p. irr.) sind wesentlich höhere Strahlendosen erforderlich (500 R - GKB oder Leberbestrahlung bzw. 1 000 R - reine Kopfbestrahlung (258, 259)). So war die Enzymaktivität 72 h nach Kopfbestrahlung von Ratten mit 10 000 R gegenüber den unbestrahlten Kontrollen um mehr als 50% reduziert (255).

Von den Komponenten des Hexobarbital-abbauenden Enzymsystems reagiert Cytochrom P-450 gegenüber ionisierenden Strahlen offenbar am empfindlichsten: Die Aktivitäten der NADPH-Cytochrom c-Reduktase und der NADPH-Oxidase sowie der O_2 -Verbrauch waren bei 40 Tage alten Ratten, die im Alter von 21 Tagen 400 R GKB erhalten hatten, nur um 10-15% niedriger als bei den unbestrahlten Kontrollen. Dagegen war der Gehalt an Cytochrom P-450 bei den bestrahlten Tieren um 34% vermindert. Um etwa den gleichen Betrag war auch die Bindungsfähigkeit des Cytochroms für Hexobarbital reduziert (386). Nach Lokalbestrahlung der Leberregion mit 750 R verringerte sich gleichfalls die Aktivität des Hexobarbital-metabolisierenden Systems; bei stark herabgesetzter Bindungsfähigkeit des Cytochrom P-450 (für Hexobarbital) war am 5. Tag p. irr. (Zeitpunkt des maximalen Effekts) die Aktivität des Enzymsystems auf 35% des K-Wertes gesunken (248, 387).

Den Untersuchungen von KATO und ONODA (172), QUINN et al. (289), GILETTE (123) und KATO und GILETTE (171) zufolge sind die Einflüsse von ionisierenden Strahlen auf das Hexobarbital-abbauende Enzymsystem möglicherweise sekundär und vor allem hormonell bedingt. Kastration männlicher Ratten verminderte die Intensität der Hexobarbital-Hydroxylierung. Applikation von Testosteron oder Methyltestosteron an die kastrierten, männlichen Ratten erhöhte die Hydroxylierungsrate wieder, während die simultane Gabe von Östradiol oder Diäthylstilböstrol dem Androgeneffekt entgegenwirkte. Unter vergleichbaren Bedingungen führten Androgene zu einer Erhöhung der Substratbindung durch Cytochrom P-450, während Östrogene einen gegenteiligen Effekt hatten. Entsprechend änderte sich die Geschwindigkeit des Arzneimittelabbaus (172).

Die Androgenbiosynthese wird durch Bestrahlung offenbar gehemmt: Lokalbestrahlung (1 000 R) der Hoden adulter wie nicht geschlechtsreifen Ratten bewirkte bei beiden Gruppen eine Einschränkung der Androgenbiosynthese. Bestrahlte adulte Hoden zeigten dabei einen präpubertären Typ des Androgenstoffwechsels (bevorzugte Synthese von Androstendion). Die Substrate wurden in

größerem Umfang zu 5 α -reduzierten Androgenen abgebaut als zu Testosteron (137). 4-32 Tage nach GKB von Ratten mit 450 R war der Testosteronspiegel signifikant geringer als bei scheinbestrahlten Kontrollen (88). Unter in vitro-Bedingungen ergaben sich 20 Tage nach Lokalbestrahlung von Rattenhoden mit 1 500 R eine Anhäufung nicht-androgener Steroide und ein verhältnismäßig geringer Anteil an 17 α -Hydroxyprogesteron, Androstendion und Testosteron. Analog waren die Ergebnisse nach Kopfbestrahlung (22). Auch nach in vitro-Bestrahlung (4050 R) von Rattenhodengewebe wurde eine verminderte Androgensynthese und 17 α -Hydroxylierung gefunden (327).

Vor allem die Versuche von BERLINER und ELLIS (22) lassen eine mittelbare Störung der Androgenbiosynthese durch Einwirkung von ionisierenden Strahlen auf übergeordnete Regulationszentren vermuten. So konnten NAIR et al. (250) beispielsweise bei Ratten durch Läsion des Hypothalamus post. die Wirkungsdauer von Hexobarbitalverlängern und das Hexobarbital-abbauende Enzymsystem der Leber unterdrücken. Läsionen im Nucleus caudatus, Hippocampus, Cortex sowie den präoptischen Arealen blieben ohne Einfluß.

3.1.1.2. Pharmakodynamik

Nach VIETH, HOLM und KNOPP (365) setzen Barbiturate die Erregbarkeit der Formatio reticularis für afferente Impulse herab, wodurch der Weckmechanismus unterdrückt wird.

Einflüsse von ionisierenden Strahlen auf den Wirkungsmechanismus der Barbiturate sind somit am ehesten über Einflüsse auf die Formatio reticularis denkbar. Daß solche Wechselwirkungen bestehen, zeigen die nachstehenden Befunde.

3.1.1.2.1. Electroencephalographische Untersuchungen

Ältere Untersuchungen erbrachten erst nach massiven Strahledosen (4000 - 14 000 R) signifikante EEG-Veränderungen (30, 87, 310). Mit den inzwischen weiterverfeinerten elektrophysiologischen Meßmethoden lassen sich Strahlenwirkungen schon nach wesentlich

geringeren Dosen (Extremwerte: 0,2-1 R) nachweisen, wobei sich das EEG initial im Sinne einer "Weckreaktion" (arousal reaction) verändert (1, 54, 55, 117, 162, 163, 164, 236).

GANGLOFF und HALEY (110, 111, 112) untersuchten die elektrische Hirntätigkeit bei Katzen nach Röntgenbestrahlung. Sofort nach der Bestrahlung zeigten die Tiere zunehmend frequente Spitzenentladungen im Hippocampus und Nucleus amygdalae, die im Cortex nicht sichtbar waren. Die Entladungsfrequenz dieser rhinencephalen Spitzen nahm innerhalb der ersten 2 Stunden rasch zu, erreichte ein Maximum zwischen 3. und 7. Stunde p.irr. und verminderte sich nach 8-9 Stunden p.irr. rapid.

Innerhalb der ersten 4 Stunden war ferner eine vorübergehende Zunahme der Wachrhythmen im EEG zu beobachten. Bei Reizung der Formatio reticularis zeigte sich eine Reizschwelenerniedrigung, die nach ca. 4 Stunden wieder aufgehoben war. Während dieser ersten Stunden zeichneten sich die Tiere durch gesteigerte Wachheit aus. Diesen vorübergehenden Frühveränderungen folgten bleibende (Versuchsdauer: 10 Tage)

Spätveränderungen. Sie bestanden aus einem signifikanten Anstieg der Thalamusschwelle für das Rekrutierungs-Phänomen^{*)} und dem gelegentlichen Anstieg der retikulären Weckschwelle.

In weitgehender Analogie zu den vorgeschilderten Befunden beobachteten DENISOVA (72) und LEBEDINSKY (209) zunächst eine Stimulierung, der nach 30-60 Minuten eine Herabsetzung der bioelektrischen Hirnaktivität folgte. HUG (160) hebt gleichfalls hervor, daß dem in Sekunden und Minuten einsetzenden Stadium der Übererregbarkeit eine Phase der Schädigung mit herabgesetzter Funktion - von GORIZONTOV (129) als narkotische Phase bezeichnet - folgt. Von besonderer Bedeutung ist somit auch der Befund von ROSS et al. (311), wonach Pentobarbital bei Affen nach Bestrahlung mit 1500-6000 R eine electroencephalographisch nachweisbare, tiefere Anaesthetie hervorrief als v o r der

^{*)} Das Rekrutierungs-Phänomen (wegen der an- und abschwellenden Amplitude so bezeichnet) besteht aus kurzen Perioden alpha-artiger Wellen, die sich langsameren Wellen überlagern (l.c. 113, p. 167).

Bestrahlung (Maximaleffekt am 7. und 9. Tag p.irr.). Auch durch Vorbehandlung mit alkylierenden Substanzen (Ifosfamid oder Cyclophosphamid) wurde die Wirkung von Pentobarbital auf das EEG der Affen verstärkt (150). Nach MONNIER und KRUPP (238) verhalten sich die strahleninduzierten Veränderungen im EEG (Untersuchungszeitraum: bis 6 h p.irr.) dosisabhängig: Beim Kaninchen waren nach schwacher Gamma-Bestrahlung des Kopfes mit 400 bzw. 600 R u.a. verstärkte, motorische Aktivität, Desynchronisation im Neocortex, Aktivierung im ARS und Hyperaktivität im Archicortex zu beobachten. Im Gegensatz dazu ergab sich nach höheren Strahlendosen (900 R) hinsichtlich der genannten Parameter eine Verminderung der Aktivität. Unter vergleichbaren Bedingungen konnten ONO et al. (270) lediglich die nach höheren Strahlendosen (≥ 1000 R Kopfbestrahlung) beobachtete Verminderung der motorischen Aktivität bestätigen, während nach der Bestrahlung mit 200 R kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand. Auf Grund dieser Befunde folgte BARNES (14), daß sich relativ niedrige Dosen ionisierender Strahlen und Narkotika (Chloralose und Pentobarbital; Tab. 3.1/9, 32) in ihrer Wirkung antagonistisch, ZNS-Stimulatoren (Pentetrazol und Amphetamin; Tab. 3.4/2, 15) und ionisierende Strahlen in niedriger Dosierung dagegen additiv verhalten müßten. Röntgenstrahlen seien somit am Gehirn in ihrer Wirkung einem Stammhirnstimulator - Pentetrazol ist ein Stammhirnstimulator, Amphetamin ein Cortexstimulator, jedoch auch mit Wirkung auf die Formatio reticularis (WHITE et al., 373) - vergleichbar und dadurch in der Lage die anaesthetische Wirkung von Pentobarbital und Chloralose teilweise aufzuheben.

3.1.1.2.2. Biochemische Untersuchungen

Zu den möglichen pharmakodynamischen Ursachen der strahleninduzierten Wirkungsveränderung der Barbiturate gehören u.a. Änderungen in der Verteilung und im Stoffwechsel der neuronalen Transmitter, zumal eine Potenzierung der Barbituratwirkung durch Serotonin (56, 93, 257, 271, 325) oder durch Serotonin-frei-

setzende Substanzen (29) nachgewiesen werden konnte. NAIR (249) untersuchte deshalb bei der Ratte den Serotoningehalt des Gehirns nach 10 000 R Kopfbestrahlung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer: Verglichen mit der Kontrollgruppe kam es 48 Stunden später zu einem Anstieg der Serotoninwerte. Maximalkonzentrationen zeigten sich binnen 72-96 h p. irr. Die Rückkehr zu den Normalwerten erfolgte in der 144. Stunde p. irr.

Da in diesem Zusammenhang auch Unterschiede in der regionalen Verteilung des Serotonins von Interesse sind, wurde zusätzlich eine Gruppe von Ratten mit 10 000 R bestrahlt. Die Messungen wurden 48, 72 und 96 h p. irr. durchgeführt: Im Hypothalamus, der gewöhnlich die höchsten Serotoninwerte aufweist, wurde 72 h p. irr. keine Konzentrationsveränderung verzeichnet, während es in der Medulla (mit *Formatio reticularis*) zum gleichen Zeitpunkt zu einem signifikanten Anstieg der Serotoninwerte kam.. Auf Grund dieser Befunde sah NAIR (257) einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Serotoningehalt in der *Formatio reticularis* und der Verlängerung der Barbituratwirkung nach hohen Strahlendosen.

Die tabellarische Zusammenstellung eines großen Teils der Ergebnisse (Tab. 3.2.) zum Einfluß ionisierender Strahlen auf den Serotoningehalt des Gehirns verweist im übrigen auf außerordentliche Heterogenität der Versuchsbedingungen. Die Vergleichsmöglichkeit wird dadurch erschwert. Zudem ist aus den Angaben kein Hinweis auf das Verhältnis von freiem zu gebundenem Serotonin zu entnehmen. Ihr Aussagewert ist mithin beschränkt, da Serotonin nur in seiner freien Form physiologisch wirksam ist (274).

Nach STREFFER (1.c. 332, p. 134, 135) erfolgte in den ersten Stunden p. irr. eine Freisetzung von Serotonin in den Geweben. Um diesen Effekt im Rattenhirn auszulösen, wurden jedoch Strahlendosen von mehreren Tausend R benötigt. Als Folge der Freisetzung von Serotonin kommt es in den ersten Stunden p. irr. zu einer erhöhten Ausscheidung des Amins und seines Hauptabbauproduktes, der 5-Hydroxyindolessigsäure, im Harn (70).

Im Anschluß an diese frühe Phase sinkt der Serotoningehalt in den Geweben stark ab (333). Mehrere Tage p. irr. zeigte sich

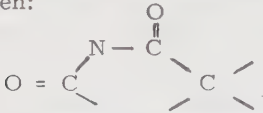
eine Abnahme in Knochenmark, Darm, Gehirn, Milz, Niere und Blut (l.c. 332, p.134).

Die genannten Veränderungen beruhen möglicherweise auf der von KRI CHEVSKAYA et al. (194) beobachteten Verminderung der Gewebsbindefähigkeit für Serotonin: Bereits 5 min nach einer Bestrahlung von Ratten mit 800 R war die Bindefähigkeit für Serotonin in Leber- und Magengewebe reduziert. Für die anderen untersuchten Gewebe (Blut, Gehirn, Niere, Dünndarm und Milz) traten die Veränderungen nach 2 h zutage. DOROFEEV und NESTAICO (51) beobachteten nach Bestrahlung (600 R) von Kaninchen eine verminderte Fähigkeit der Thrombozyten, Serotonin zu binden. Eine Korrelation zwischen der Abnahme des Serotoningehalts und der Thrombozytenzahl im Blut zeigte sich bei der Ratte (GKB: 600 R) allenfalls während der ersten 2 Wochen p.irr.; zu Beginn der Erholungsphase (16. Tag p.irr.) war der Serotoningehalt immer noch vermindert, während die Thrombozytenzahl schon wieder annähernd normal war (125).

Der Einfluß veränderter Serotoninwerte auf die Dauer der Barbituratnarkose nach Bestrahlung ist jedoch sicherlich nur ein Aspekt der strahleninduzierten Wirkungsverlängerung der Barbiturate; denn LSD beispielsweise (als spezifischer Serotonin-Antagonist bekannt und fähig, den verlängernden Effekt von Serotonin auf die Barbituratschlafzeit aufzuheben (325)) beeinflusste die verlängerte Schlafzeit totalbestrahlter (800 R) Ratten nicht. Ein weiterer Serotonin-Antagonist, Methysergid, verkürzte zwar die Schlafzeit der bestrahlten Tiere signifikant; die Schlafzeit der bestrahlten und mit Methysergid behandelten Tiere war indes immer noch signifikant gegenüber den Kontrollen verlängert (355).

3.1.2. Antikonvulsiva

Unter Antikonvulsiva werden Pharmaka verstanden, die zur symptomatischen Therapie der verschiedenen Epilepsieformen (zentralbedingte, motorische Krämpfe) geeignet sind. Ihr gemeinsames Wirkungsbild entspricht einer Erhöhung der Krampfschwelle. Sie sollen eine möglichst geringe sedativhypnotische Wirkung besitzen. Als Antikonvulsiva werden hauptsächlich Barbitursäure-, Hydantoin- und Oxazolidinderivate verwendet. Die Antikonvulsiva besitzen in ihrer chemischen Konstitution folgende, gemeinsame Atomgruppierungen:



Ihr genauer Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt.
(l.c. 106, 201)

Der Schwellenwert durch Elektroschock induzierter Krämpfe ist nach kleinen bis mittleren Strahlendosen (GKB: 15 - 500 R) erniedrigt (281, 304, 305, 306, 321). Dies verweist nach TOMAN (348) auf erhöhte Erregbarkeit des ZNS.

Andere Versuche ergaben, daß Ratten nach Kopfbestrahlung mit 10 000 rd keine oder nur eine unvollständige Hinterbeinstreckung während des MES-Tests^{*)} zeigten, was als "Schutzmechanismus" gegenüber der Bestrahlung interpretiert wurde (252, 253, 254). Auf Grund ähnlicher Befunde diskutierten SHERWOOD et al. (324) einen mit steigender Strahlendosis fortschreitenden Übergang einer konvulsiven in eine antikonvulsive Phase der Strahlenwirkung.

Unter diesem Gesichtspunkt ist die Frage nach der Wirksamkeit antikonvulsiver Arzneimittel am bestrahlten Tier von besonderem Interesse; lassen doch obige Ergebnisse eine geringere Wirksamkeit nach mittleren und eine verstärkte Wirksamkeit nach sehr hohen Strahlendosen erwarten. Aus der nachstehenden Tabelle (Tab. 3.3.) geht jedoch hervor, daß dies nur teilweise zutrifft.

^{*)} MES-Test: maximal electroshock seizure pattern test; typisches MES-Erscheinungsbild ist bei der Ratte die tonische Hinterbeinstreckung.

Der zu erwartende Wirkungszuwachs der Antikonvulsiva nach Bestrahlung mit 10 000 rd bestätigte sich in der Mehrzahl der Fälle (Tab. 3.3/3, 8, 15), nicht jedoch der Wirkungsabfall nach Dosen von 500 und 1 000 rd. Außer im Falle von Trimethadion (Tab. 3.3/12, 13) trat sogar der gegenteilige Effekt ein (Tab. 3.3/1, 2, 5-7). Die Toxizitätsuntersuchungen ergaben nur für Phenobarbital eine Änderung.

3.1.2.1. Pharmakokinetik

Zur Erklärung der Wirkungsunterschiede zentralangreifender Pharmaka ist u.a. eine strahleninduzierte Änderung der Bluthirnschranke in Betracht zu ziehen (49, 217, 301, 319, 371, 376, 390).

In Versuchen mit markiertem (^{35}S)-Acetazolamid^{*)} an Ratten wurde 48 h nach Kopfbestrahlung mit 10 000 R und 30 min nach Applikation des Pharmakons eine gegenüber den Kontrollen höhere S^{35} -Aktivität in Großhirn- und Kleinhirnrinde, im Hypothalamus und Ammonshorn festgestellt. Bei den Kontrolltieren wurden diese Konzentrationen erst 3 h nach Acetazolamid-Gabe erreicht (252). SHERWOOD (323) bestätigte die Ergebnisse dieser Versuchsreihe.

3.1.2.2. Pharmakodynamik

NAIR et al. (252) prüften die Wirkung von Acetazolamid mit Hilfe des MES-Tests. Das Maximum des sog. "antikonvulsiven Strahleneffekts" war 48 h p.irr. erreicht; 73% der bestrahlten Tiere führten keine vollständige Hinterbeinstreckung aus. Nach Applikation von Acetazolamid waren es zu diesem Zeitpunkt 100%, während die unbestrahlten Kontrollen nur mit 3% entsprechend reagierten.

*) Acetazolamid ist ein Diuretikum vom Typ der Carboanhydrasehemmstoffe. Es wirkt außerdem antikonvulsiv. Der dafür verantwortliche Wirkungsmechanismus ist unbekannt (l.c.201, p.88). Acetazolamid durchdringt die Bluthirnschranke langsam (252) und eignet sich somit besonders für diesbezügliche Untersuchungen.

Ein Erklärungsversuch bezieht sich auf die mögliche Rolle der Catecholamine beim Zustandekommen der antikonvulsiven Wirkung: Nach NAIR et al. (252) verhindert Reserpin den antikonvulsiven Effekt hoher Strahlendosen. Auch die antikonvulsive Wirkung von Acetazolamid wird durch Reserpin unterdrückt (131). Da Reserpin die Catecholaminspeicher entleert, folgerten GRAY et al. (131), daß die Anwesenheit der Catecholamine für die Entwicklung der antikonvulsiven Wirkung des Acetazolamid notwendig ist. Unter der Voraussetzung, daß die Wirkung hoher Strahlendosen gleichfalls von Catecholaminen abhängt, würde es verständlich, daß Acetazolamid den bereits manifesten, antikonvulsiven Effekt hoher Strahlendosen verstärkt (252).

3.1.3 Analeptika und Psychostimulantien

Zentrale Analeptika stimulieren bei niedriger Dosierung zahlreiche Funktionen des ZNS (sie sind deswegen mit einigen Einschränkungen als Antagonisten der Narkotika aufzufassen); bei höherer Dosierung lösen sie zentrale Krämpfe aus.

Sie stimulieren alle Teile des ZNS nahezu gleich stark. Strychnin entfaltet seine Hauptwirkung am Rückenmark; seine Wirkung beruht auf einer Enthemmung der Interneurone des Rückenmarks. Der Wirkungsmechanismus der Analeptika ist bislang nicht aufgeklärt.

Aus der Gruppe der unspezifisch wirkenden Analeptika lassen sich diejenigen Substanzen ausklammern, die vorwiegend die "Psyche" anregen. Bei starker Überdosierung sind diese Substanzen wie die Analeptika Krampfgifte (l.c.106,201).

Bei Versuchen an der Maus fiel auf, daß bestrahlte Tiere nach Applikation von Tryptamin und 5-Hydroxy-Tryptamin (Psychomimetika) sowie nach Gabe der Psychoanaleptika Amphetamin, Metamphetamin und Propylhexedrin schon in Dosierungen, die sonst nur eine geringe Zunahme der Spontanmotilität bewirken, starke Erregungsbilder zeigten (182). Pharmakon und Bestrahlung wirken am ZNS offenbar gleichsinnig (181).

Die Mehrzahl der Befunde zur Wirkung von Analeptika und Psychostimulantien am bestrahlten Säuger verweist jedoch auf Wirkungsabschwächung bzw. unveränderte Wirkung der Substanzen (Tab. 3.4.).

3.1.3.1. Pharmakokinetik

NOUJAIM et al. (267) untersuchten die Wirkung einer Röntgentalbestrahlung (708 R) auf den Metabolismus von C¹⁴-markiertem DL-Amphetamin-Sulfat an der Ratte. Es wurde die Radioaktivität des 24- und 48-h-Harns am 2., 7., 11. und 21. Tag p.irr. gemessen. Dabei ließ sich - außer einer Verminderung am 7.Tag p.irr. - eine Zunahme der Totalausscheidung feststellen (Tab. 3.19/2,3). Unverändertes Amphetamin wurde am 2., 7. und 21. Tag p.irr. vermehrt renal ausgeschieden (Tab. 3.19/5). Die Ausscheidung von Hippur- und Benzoessäure war am 2., 7. und 11. Tag p.irr. signifikant vermindert (Tab. 3.19/6).

Nach HALEY und KOSTE (142) bzw. SCHREIER et al. (320) ist dagegen erst vom 3. bis 7. Tag p.irr. mit einer Verminderung

der Hippurat- und Benzoesäure zu rechnen.

3.1.3.2. Pharmakodynamik

Besonderes Interesse verdienen die Untersuchungen von VERNA-DAKIS und TIMIRAS (363) (Tab. 3.4/6, 7, 11, 12): Der Prüfung der Hypothese, wonach Röntgenbestrahlung vor allem durch Schädigung hemmender Systeme die Erregbarkeit des ZNS steigert (303, 305, 307, 347), galt die Applikation von Strychnin und Pentetrazol an Ratten unterschiedlichen Alters (4-72 Tage). Strychnin hemmt vor allem postsynaptische, inhibitorische Systeme, während Pentetrazol erregende Systeme aktiviert (363). Versuchskriterium war die CD_{50} (mittlere Krampfschwelle) beider Substanzen.

I. Altersbedingte Wirkungsunterschiede

Strychnin:

Die CD_{50} unterschied sich zwischen den 4- und 8-Tage alten Ratten nicht signifikant. Beginnend mit dem 8. Tag erhöhte sie sich kontinuierlich mit dem Alter und erreichte ihren Endwert bei 36-Tage alten Ratten.

Die Erhöhung der CD_{50} von Strychnin bis zum 17. Tag wird der Entwicklung eines inhibitorischen Systems zugeschrieben, das im wesentlichen durch Strychnin gehemmt wird. Der weitere Anstieg hängt von 2 Faktoren ab:

1. zusätzliche Entwicklung hemmender Elemente
2. Entwicklung einer Bluthirnschranke für Strychnin

Frühere Untersuchungen der Autoren hatten ergeben, daß die Bluthirnschranke im Alter von 17 Tagen entwickelt ist.

Pentetrazol

Die CD_{50} erhöhte sich bis zum 13. Tag nach der Geburt und stellte sich dann auf den zwischen dem 8. und 13. Tag erreichten Mittelwert ein.

Der nach 8 Tagen annähernd gleichbleibende Wert der CD_{50} wurde dahingehend interpretiert, daß durch Pentetrazol aktivierbare Systeme schon zu einem frühen Wachstumsstadium voll entwickelt seien. Der progressive Anstieg der CD_{50} unmittelbar nach der Geburt spiegelt möglicherweise die Entwicklung eines Hemmsystems in dieser Altersperiode wider, wodurch sich der Schwellenwert für die erregenden Effekte von Pentetrazol erhöht. Die Ergebnisse deuten ferner daraufhin, daß für Pentetrazol keine Bluthirnschranke existiert, zumindest nicht in den untersuchten Altersklassen.

II. Strahlenbedingte Wirkungsunterschiede:

Die strahlenbedingten Wirkungsunterschiede beider Substanzen sind der Tab. 3.4/6, 7, 11, 12 zu entnehmen. Die Ergebnisse wurden folgendermaßen diskutiert:

Der Anstieg der CD_{50} von Pentetrazol bei 72-Tage alten Ratten, die im Alter von 59 Tagen bestrahlt worden waren, läßt vermuten, daß Röntgenbestrahlung bei ausgewachsenen Ratten die mit der Erregungsausbreitung betrauten exzitatorischen Systeme schädigt. Wurde 2 Tage nach der Geburt bestrahlt, erniedrigte sich die CD_{50} von Strychnin, während die CD_{50} von Pentetrazol unverändert blieb. Da bekannt ist, daß ionisierende Strahlen bevorzugt unreife Systeme schädigen, lag der Schluß nahe, daß sich 2 Tage post partum die Hemmsysteme in einer kritischen Entwicklungsphase befinden, während die exzitatorischen Systeme schon in einem fortgeschrittenem Entwicklungsstadium sind.

3.1.4. Neuroplegika und Tranquilizer

Substanzen, die bei kleiner Dosis psychisch beruhigen bzw. zentral dämpfen, jedoch bei höheren Dosen nicht narkotisieren, werden als Neuroplegika bezeichnet. Sie werden durch die Phenothiazingruppe repräsentiert. Ihre Wirkungen beruhen auf Hemmung von Funktionen, die durch Aktivierung vorgeordneter Hirnteile (Stammhirn) zustande kommen.

Über ihren Wirkungsmechanismus ist wenig bekannt. Die Tatsache, daß nebeneinander neuroplegische, ganglienblockierende, sympatho- und parasympatholytische sowie lokalanästhetische und Antihistaminwirkungen nachzuweisen sind, spricht für Effekte an biologischen Membranen. Da z.B. Chlorpromazin vorwiegend am Stammhirn angreift und andererseits Noradrenalin und Serotonin in dieser Hirnregion als Überträgerstoffe fungieren, wird vermutet, daß Chlorpromazin mit einem dieser Transmitter interferiert. Phenothiazine erhöhen die Katecholaminkonzentration im Gehirn.

Tranquilizer sind Substanzen, die bei Angst-, Spannungs- und Zwangsvorstellungen psychisch dämpfen, ohne gleichzeitig sedativ zu wirken. Ihr Hauptvertreter ist die Benzodiazepinreihe. Ihr Angriffspunkt ist im ZNS vorwiegend im limbischen System lokalisiert. Über den Wirkungsmechanismus ist ebenfalls nichts Näheres bekannt.

(l.c.106, 201)

Aus der Mehrzahl der äußerst heterogenen Untersuchungen läßt sich eine strahleninduzierte Wirkungsverstärkung für Neuroplegika und Tranquilizer ablesen (Tab. 3.5). Wirkungsabschwächung zeigt sich bevorzugt nach Strahlendosen von 500 und 1000 R sowie zu einem frühen Versuchszeitpunkt. Zum Wirkungsmechanismus sind folgende Befunde erhoben worden:

3.1.4.1. Pharmakokinetik

Nach Untersuchungen von POLOCKI (282) ging bei den bestrahlten Tieren eine signifikante Wirkungsverstärkung von Chlorpromazin mit einer signifikant erhöhten Chlorpromazin-Konzentration im Blut und im Gehirn einher (Tab. 3.20/12). 9 Tage p.irr. und 60 min p.inj. wiesen bestrahlte (300 R) Ratten gegenüber dem Vergleichsdurchschnitt einen wesentlich höheren Anteil an gebundenem Chlorpromazin auf. Zum gleichen Versuchszeitpunkt ergab sich bei den bestrahlten Tieren eine signifikant stärkere Penetration der Substanz ins Hirngewebe (Tab. 3.20/13) und eine entspre-

chend verminderte Dialyse-Rate. Die Wirkungsverstärkung von Chlorpromazin durch Bestrahlung könnte demnach auf seiner penetrationsbedingt erhöhten Konzentration im Gehirn beruhen. Als Erklärung für die verlängerte Akkumulation kommt eine verstärkte Bindung des Pharmakons an die Gewebeproteine in Betracht (282).

3.1.4.2. Pharmakodynamik

Auch DANYSZ und ZACZEK (62) (Tab. 3.5/1, 2) berichteten über einen Wirkungszuwachs von Chlorpromazin am bestrahlten Tier. Sie vermuteten als Bestandteil des Wirkungsmechanismus einen Anstieg des Acetylcholingehalts im bestrahlten Gewebe. Tatsächlich induzierte Prostigmin in einer per se pharmakologisch unwirksamen Dosis (0,3 mg/kg) bei der unbestrahlten Ratte einen Acetylcholinanstieg im Gehirn von 58 γ /100 mg auf 81,1 γ /100 mg, und beim bestrahlten Tier einen solchen auf 117 γ /100 mg (9. Tag p. irr.) und verstärkte die Wirkung von Chlorpromazin etwa um den Faktor 2.

Zu verschiedenen Nachbestrahlungszeitpunkten konnten AVEL-LONE et al. (7) in der Mehrzahl der Fälle gleichfalls einen Anstieg des Acetylcholingehalts im Gehirn ermitteln (Tab. 3.6/3, 4, 6-7). KRATINOVA (193) (Tab. 3.6/1) registrierte einen strahleninduzierten Anstieg des Acetylcholingehalts im Blut der Ratte, während es beim Hund zu einem Abfall kam (104) (Tab. 3.6/2). Nach TORDA und WOLF (349) könnte dem erhöhten Acetylcholingehalt im Gehirn eine gesteigerte Fähigkeit des Hirngewebes zur Acetylcholinsynthese nach Bestrahlung zugrundeliegen.

Untersuchungen mit Reserpin:

Reserpin, ein Antisymphotonikum, besitzt neben seinen blutdrucksenkenden (peripherer Angriffspunkt) auch sedierende und neuroleptische (zentraler Angriffspunkt) Eigenschaften (l.c. 201, p 176). Deshalb soll es hier angeführt werden. Operative Ausschaltung verschiedener Hirnteile ließ vermuten, daß Reserpin seinen Angriffspunkt im Hirnstamm besonders im Gebiet des Hypothalamus hat. Die im Mesencephalon und Hypothalamus normalerweise nachweisbaren Speicher für Noradrenalin, Dopamin und Serotonin sind nach Vorbehandlung mit Reserpin entleert. Gleichzeitig mit der Entleerung verlieren die Gewebe ihre Bindungsfähigkeit für biogene Amine. Ob zwischen dem sedativen Ef-

fekt und der Senkung des Serotoningehalts ein Zusammenhang besteht, ist nicht restlos geklärt. So hat z.B. die reserpinähnliche Substanz Syrotingopin einen geringen sedativen Effekt; gleichzeitig wird der Gehalt des Gehirns an Serotonin auch nur wenig verändert (l.c. 201 p 37).

Bei der Ratte erhöhte sich 2 h nach einer Reserpinbehandlung die Empfindlichkeit gegenüber elektrischen Reizen (307). Nach GKB der Tiere mit 500 R verstärkte sich dieser Effekt noch (Tab. 3.5/25). Die Autoren diskutierten einen Synergismus zwischen Reserpin und Bestrahlung hinsichtlich der Elektrokrampfschwelle. Wurden maximale Elektroschockkonvulsionen erzeugt, führte die Kombination von Reserpin und Bestrahlung jedoch zu einem gegenteiligen Effekt. Die strahlenbedingte Verkürzung von Klonus und Totalkrampf wurde durch Reserpin nicht verstärkt, sondern verhindert. Ähnliche Ergebnisse erbrachten die Untersuchungen von NAIR und ROTH (250).

Wird Reserpin vor der Bestrahlung verabreicht, vermindert sich die Mortalitätsrate der Tiere (205, 225). Diesem Effekt könnte ein Eingriff in die Verteilung der biogenen Amine des Gehirns zugrunde liegen, wie es sich aus den folgenden Untersuchungen ergibt:

Bei bestrahlten Ratten beobachteten MILETICH et al. (233) (Tab. 3.1/41) eine signifikant erhöhte Toleranz gegenüber Pentobarbital-Na. Auch nach Amphetamin-Vorbehandlung (ohne Bestrahlung) war die Pentobarbital-Toleranz erhöht. Amphetamin, ein Verwandter des Adrenalin, stimuliert das Zentralnervensystem, indem es aus extragranulären Speichern adrenerger Neurone Noradrenalin und Dopamin freisetzt (l.c. 201, p 181). Auf diese Weise wird durch Noradrenalin und Adrenalin eine "arousal reaction" erzeugt (l.c. 113, p 170). Ionisierende Strahlen scheinen gleichfalls eine amphetaminähnliche Wirkung zu haben: Wurden Ratten vor der Bestrahlung 4 Tage lang mit Reserpin behandelt, so war die 24 h p.irr. gegenüber den Kontrollen gemessene Pentobarbital-Toleranz fast vollständig aufgehoben. Infolge der Reserpinbehandlung sind die Catecholaminspeicher entleert, es können keine weiteren Catecholamine freigesetzt werden. Die strahlenbedingte Toxizitätsverminderung von Pentobarbital bleibt aus. Ver-

mutlich kommt also dieser Effekt nur bei verstärkter zentraler Freisetzung biogener Amine zustande. Verschiedene Autoren bestätigten einen Anstieg der Catecholaminwerte im Gehirngewebe (Tab. 3.7/1-3), bzw. einen verminderten Gehalt in den Speichern (Tab. 3.7/9-11) und berichten von ihrer erhöhten Ausscheidung im Harn (Tab. 3.8). Trotz teilweise widersprüchlicher Ergebnisse wird aus Tabelle 3.7. deutlich, daß das Catecholamingleichgewicht nach Bestrahlung beträchtlich gestört ist.

3.1.5. Analgetika und Antalgetika

Die Analgetika werden durch die Gruppe der Opiate vertreten. Sie hemmen durch Beeinflussung des ZNS (deshalb auch zentrale Analgetika genannt) und Rückenmarks die Schmerzempfindung. Alle zentralen Analgetika hemmen das sog. protektive System, eine Reihe von Regelmechanismen, die der Abwehr schädigender Einflüsse dienen. Der eigentliche Wirkungsmechanismus ist unbekannt.

Gegenüber den zentralen Analgetika ist die schmerzstillende Wirkung der Antalgetika (Pyrazolderivate, Salicylsäurederivate) relativ gering (sog. milde Schmerzbeämpfungsmittel), jedoch frei von narkotischen, euphorisierenden und suchterzeugenden Nebenwirkungen. In verschiedenem Ausmaß besitzen sie analgetische, antipyretische und antirheumatische Eigenschaften. Die Hemmung der Schmerzempfindung ist im ZNS lokalisiert. Ob sich dieser Effekt cortical oder subcortical abspielt, ist bisher nicht geklärt. Die antipyretische Wirkung hat ebenfalls eine zentralnervöse Ursache. Der Mechanismus der antiphlogistischen und damit in naher Beziehung stehenden antirheumatischen Wirkung läßt sich bisher nicht befriedigend erklären. (l.c.106,201)

Die antipyretische Wirkung von Amidopyrin und Na-Salicylat blieb bei Kaninchen nach GKB mit 800 - 1000 rd unverändert erhalten (340). Zu entsprechenden Ergebnissen kamen BALLIN und WILDING (11) hinsichtlich der Wirkung von Morphin, Codein, Methadon und Meperidin bei Ratten und Mäusen für einen Zeitraum von maximal 11 Tagen nach GKB mit 250, 500 und 700 R. Während die genannten Befunde noch 1967 von DOULL (82) für Acetylsalicylsäure, Acetanilid, Amidopyrin und Antipyrin bestätigt wurden, zeigten neueste Untersuchungen, daß sich die Wirkung von Analgetika bzw. Antalgetika nach Einwirkung von ionisierenden Strahlen in beiden Richtungen ändern kann, wobei sich eine deutliche Zeitabhängigkeit abzeichnet: Bei gelegentlicher Wirkungsabschwächung während der ersten Tage p.irr. (Tab. 3.9/2, 16, 19) vermerkten die meisten Autoren für einen Zeitraum von 3 - 8 Tagen nach Bestrahlung Wirkungsverstärkung (Tab. 3.9/1, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 13, 17, 18).

3.1.5.1. Pharmakokinetik

3.1.5.1.1. Opiate

a) Morphin

Morphingehalt im Gehirn:

Während 30 und 60 min nach Applikation die Morphin-Konzentration im Gehirn bestrahlter (GKB: 450 und 600 R) Ratten gegenüber den Kontrollen verringert war, wurde 120 und 240 min p.inj. eine Konzentrationserhöhung festgestellt (Tab. 3.19/14, 15). Letzterer Befund könnte die beschriebene Erniedrigung der dosis analgetica₅₀ 180 min p.inj. erklären.

Morphingehalt im Harn:

Am 3. Tag nach GKB (300 bzw. 600 R) von Ratten war der Gehalt an freiem Morphin im Harn bei beiden Strahlendosen gegenüber den Kontrollen signifikant erhöht (Tab. 3.19/8, 9). 600 R führten auch am 6. Tag p.irr. noch zu einer geringgradigen Erhöhung, während 300 R zu diesem Zeitpunkt einen Konzentrationsabfall gegenüber dem Vergleichsmittel bewirkten (Tab. 3.19/10).

Der Gehalt an gebundenem Morphin war am 3. und 6. Tag nach GKB mit 300 wie 600 R gegenüber den Kontrollen signifikant erniedrigt (Tab. 3.19/11).

Morphin kann als Pharmakon mit phenolischer OH-Gruppe an Glucuronsäure gebunden und als Glucuronid über die Niere ausgeschieden werden (l.c. 106, p 25,26). Da gerade der Gehalt an gebundenem Morphin nach Bestrahlung signifikant reduziert ist (337), scheint dieser Weg der Entgiftung durch Bestrahlung gehemmt zu werden. In zahlreichen Untersuchungen (Tab. 3.19/13, 14, 15) konnte übereinstimmend um den 3. und 4. Tag p.irr. eine verminderte Glucuronidausscheidung im Harn festgestellt werden. Wird weniger Morphin durch Kopplung an Glucuronsäure entgiftet, könnte es über eine verlangsamte Ausscheidung zu der beobachteten Wirkungsverstärkung des Pharmakons kommen.

b) Pethidin

Die Demethylierung von Pethidin wird durch Einwirkung ionisierender Strahlen gehemmt (Tab. 3.18/ 3, 4, 6-9). Da auch eine Kopfbestrahlung der Versuchstiere die Enzymaktivität signifikant verringert, scheint dieser Effekt nicht auf einer direkten Schädigung des endoplasmatischen Retikulums der Leber zu beruhen (203). So konnten KVASNICKOVA et al. (202, 203) in der Leber von Ratten auch keine Konzentrationsveränderung für Cytochrom P-450 und die mikrosomalen Proteine nach Bestrahlung feststellen. Während der nach Bestrahlung erhöhte Blutspiegel des Pethidin somit nicht überrascht (Tab. 3.20/16, 17), waren die Ursachen strahleninduzierter Umverteilungsphänomene im Blut Gegenstand weiterer Untersuchungen: Es zeigte sich, daß Pethidin bei bestrahlten Ratten in größerer Menge im Plasma als in der Erythrozytenmasse zu finden war, während es sich bei den Kontrollen umgekehrt verhielt. Die Papierelektrophorese ergab, daß dieser Effekt nicht durch Veränderungen im Bereich der Plasmaproteine bedingt war (133).

3.1.5.1.2. Pyrazolderivate

Das Verhalten der Amidopyrin-N-Demethylase-Aktivität der Leber nach Bestrahlung und Verabreichung verschiedener Radio-mimetika war Gegenstand mehrerer Untersuchungen (Tab. 3.18/10-25).

Nahezu übereinstimmend wurde eine Hemmung der Enzymaktivität festgestellt. Als Ursache kommt u.a. der Konzentrationsabfall an mikrosomalem Cytochrom P-450 in Betracht (326).

Bei den Untersuchungen von KNOTT u. WILLS (177, 178) ergab sich bei totalbestrahlten Ratten ein geschlechtsabhängiger Unterschied in der oxidativen Demethylierungsrate von Amidopyrin. Während GKB mit 850 rd bei der männlichen Ratte einen starken Abfall der Demethylierungsrate (Minimum am 4. und 5. Tag p.irr.) hervorrief, war die Enzymaktivität bei den weiblichen Ratten von vornherein wesentlich niedriger und blieb während des 12-tägigen Nachbestrahlungsintervalls konstant. Bei der Maus

wurde in diesem Zeitintervall bei beiden Geschlechtern keine Beeinträchtigung der Amidopyrin-N-Demethylase-Aktivität beobachtet. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ließ die Autoren vermuten, daß eine Verminderung der Testosteronproduktion (vergl. S.10,11) für den beschriebenen Abfall der Demethylierungsrate verantwortlich sein könnte. Tatsächlich konnte Testosterongabe die normale Aktivität des oxidativen Demethylierungssystems wieder herstellen. Außerdem konnte nachgewiesen werden, daß die Hemmung der Testosteronsynthese aus einer direkten Strahlenwirkung auf die Hoden resultiert, da Lokalbestrahlung der Hoden und unteren Körperteile gleichfalls einen beträchtlichen Abfall der Demethylierungsrate bewirkte. Dabei blieb der Induktionseffekt durch Phenobarbital und Methylcholanthren von der Bestrahlung unbeeinflusst (178).

Auf Grund obiger Befunde schlossen die Autoren (178), daß ionisierende Strahlen nicht die Enzyme der mikrosomalen Elektronen-Transportkette selbst schädigen, sondern daß der Abfall des oxidativen Arzneimittelabbaus auf einer Hemmung der Synthese oder Freisetzung von Testosteron beruht.

3.1.5.1.3. Salicylsäuregruppe

Die Untersuchungen von SZCZAWINSKI (338) ergaben bei den bestrahlten Tieren gegenüber dem Vergleichsmittel rascheren Anstieg der analgetischen Wirkung, Wirkungsverstärkung, schnelleren Eintritt ins Gehirn und beschleunigte Ausscheidung über die Nieren.

Na-Salicylat-Gehalt im Gehirn:

Bis 60 min p.inj. war der Gehalt an Na-Salicylat bei niedriger (300 R, 6 Tage p.irr.) dosiert bestrahlten Tieren nur geringfügig, nach doppelter Strahlendosis jedoch gegenüber den Kontrollen deutlich erhöht (Tab. 3.20/19, 20). Von diesem Zeitpunkt an fiel die Na-Salicylat-Konzentration bei den bestrahlten Tieren rascher ab (Tab. 3.20/21). 240 min p.inj. war der Gehalt an Na-Salicylat bei den mit 600 R bestrahlten Tieren niedriger als bei den Tieren, die nur 300 R erhalten hatten.

Na-Salicylat-Konzentration im Harn:

Die Ausscheidung von Antalgetika der Salicylsäuregruppe erfolgt verhältnismäßig rasch über die Niere als Salicylsäure, welche in Abhängigkeit von der Reaktion des Harns in mehr oder minder großem Ausmaß an Glykokoll und Glucuronsäure gekoppelt ist. Nur ein sehr geringer Teil wird zur Gentisinsäure oxidiert (126). Hinsichtlich der renalen Ausscheidung von freiem Na-Salicylat ergab sich am 3. Tag p.irr. bei den mit 300 und 600 R bestrahlten Tieren kaum ein Unterschied gegenüber den Kontrollen. Am 6. Tag p.irr. dagegen war die Ausscheidung von freiem Salicylat bei den stärker bestrahlten Tieren gegenüber den Kontrollen deutlich erhöht (Tab. 3.19/16), der Gehalt an gebundenem Na-Salicylat war am 3. und 6. Tag nach GKB (300 und 600 R) signifikant vermindert (Tab. 3.19/17) (s. Glucuronidausscheidung p.irr. - Tab. 3/19/ 13-15).

Als Morphinderivat soll hier auch das Emetikum Apomorphin eingereiht werden.

Über mehrere Wochen wurde bei der Katze die minimale Dosis ermittelt, die Erbrechen hervorrief. Nach GKB mit 175 R reduzierte sich in den nachfolgenden Wochen die Testdosis um 25 - 88% (82). Offensichtlich summierte sich der emetische Effekt der Bestrahlung und des Apomorphins (342). Die Wirkungsverstärkung wurde schon innerhalb weniger Stunden p.irr. festgestellt und blieb über mehrere Wochen bestehen.

3.2. Pharmaka mit Wirkung auf vegetativ innervierte Organe

3.2.1. Sympathomimetika (Adrenerge Agonisten)

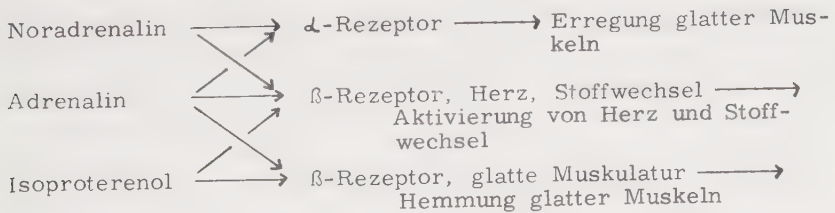
Sympathomimetika haben ähnliche Wirkungen wie das aus dem Nebennierenmark freigesetzte Adrenalin oder das an den sympathischen Nervenendigungen und u.U. gleichfalls aus dem Nebennierenmark abgegebene Noradrenalin.

Die Hauptwirkungen von Adrenalin sind:

- a) am Herzen:
Erhöhung der Kontraktionsamplitude, Verkürzungsgeschwindigkeit und Frequenz
- b) an den Gefäßen:
Erhöhung des systolischen Blutdrucks, erst nach höheren Dosen auch Steigerung des diastolischen Blutdrucks infolge Kontraktion aller Gefäße
- c) auf andere glatte Muskeln:
Erschlaffung von Bronchialmuskeln und Darmmuskulatur; Kontraktion der Sphinkteren von Kardia, Pylorus, Darm und Blase.

Noradrenalin wirkt im allgemeinen ähnlich wie Adrenalin.

Auf Grund der Tatsache, daß die Wirkung einer sympathischen Nervenreizung an den Erfolgsorganen nicht völlig mit der Adrenalinwirkung identisch ist, wurde auf zwei Arten von Rezeptoren für Adrenalin - α - und β -Rezeptoren - geschlossen.



Die Darmmuskulatur läßt sich in dieses Schema nicht einordnen, denn die Erschlaffung des Darmes nach Adrenalin wird durch α - und β -Rezeptoren vermittelt.

Die sog. indirekten Sympathomimetika setzen Noradrenalin aus den Speichern frei.
(l.c. 106, 201)

Nach DANYSZ und ZACZEK (61) sowie BACQ (9) ist die Wirkung cholinerg angreifender Pharmaka nach Einwirkung von ionisieren-

den Strahlen vermindert und jene adrenerg angreifender Pharmaka verstärkt. Diese Aussage wird durch die in den Tabellen 3.10. und 3.11. zusammengestellten Ergebnisse nur bedingt gestützt und bedarf erheblicher Modifikationen:

Während die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin am Duodenum bzw. der Nickhaut verstärkt wird (Tab. 3.10./1-3), fielen die Untersuchungen an der Gefäßwand spezies-, zeit- und dosisabhängig unterschiedlich aus.

Nach letalen bis supraletalen Strahlendosen kommt es zu Blutdruckabfall (Abfall des Aortendrucks, Verminderung des Schlagvolumens) und kompensatorischer Zunahme der Herzschlagfrequenz (40, 46, 120, 199, 214, 239, 246, 260, 278, 351, 352).

In Untersuchungen von MILETICH und STRIKE (234) an totalbestrahlten Affen (4000 rd) konnte der Blutdruckabfall durch Infusionen von Noradrenalin und Ephedrin zwar verringert, aber nicht verhindert werden. Während i.a. eine verstärkte blutdrucksteigernde Wirkung festgestellt wurde, ergaben die Untersuchungen an Ratten, die Dosen von 700 oder 2000 R erhalten hatten, Wirkungsverminderung (Tab. 3.10./10) bzw. verkürzte Wirkungsdauer oder geringeres Wirkungsmaximum (Tab. 3.10./12, 13).

3.2.2. Parasympathomimetika (Acetylcholin-ähnliche Agonisten)

Unter Parasympathomimetika sind Verbindungen zu verstehen, die an den Acetylcholin-Rezeptoren ähnlich wie der Überträgerstoff wirken.

Ihre Hauptwirkungen sind: Blutdrucksenkung durch Vasodilatation sowie negativ chronotrope Wirkung und negativ inotrope Wirkung auf den Vorhof,

Bronchokonstriktion,

Tonussteigerung des Darmes

und Zunahme der Drüsensekretion.

Es gibt zwei Möglichkeiten, die postganglionären Wirkungen des Acetylcholins zu imitieren:

- a) durch Substanzen, die denselben Angriffspunkt haben wie Acetylcholin - direkte Parasympathomimetika - .
- b) durch Substanzen, die den Abbau des körpereigenen Acetylcholins durch die Cholinesterase hemmen - indirekte Parasympathomimetika - .

(l.c. 106, 201)

Der Einfluß ionisierender Strahlen auf cholinerg angreifende Pharmaka (9, 61) hängt offenbar in besonderem Maße von den gewählten Versuchsbedingungen ab. Soweit es zu einer Abschwächung der Wirkung von Parasympathomimetika kam (Tab. 3.11./1, 6, 8), wurde als Ursache u.a. die unspezifische Blockierung cholinergischer Strukturen durch Bestrahlung wahrscheinlich gemacht (61, 262). Dagegen sah CONARD (51) eine Stimulierung cholinergischer Nerven, und POCHCHUEVA (279) fand bei totalbestrahlten Hunden (500 R) eine verstärkte Empfindlichkeit cholinergischer Rezeptoren. Während Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Parasympathomimetika vermißt werden, wurden jüngst aufschlußreiche pharmakodynamische Untersuchungen an der isolierten Magenschleimhaut bestrahlter (600 R) Ratten durchgeführt (361): Zu den gewählten Zeitpunkten 4 und 170 Stunden p.irr. zeigten sich zwei verschiedene Reaktionstypen:

4 Stunden p.irr. war das transmukosale Potential (ohne wie mit Acetylcholin-Zusatz) der bestrahlten Tiere erhöht, während die Leitfähigkeit nicht nennenswert beeinflußt war. Die Reaktion auf Acetylcholin (10^{-3} mol/l Badflüssigkeit) war bei Versuchs- und Kontrolltieren identisch. Das erhöhte transmukosale Potential wur-

de in dem Sinn gedeutet, daß die cholinerge "intrinsic activity" als Bestrahlungsfolge eingeschränkt ist. Diese Suppression ist offenbar nicht an eine Veränderung der Acetylcholin-Rezeptoren gebunden, da in der Reaktion auf Acetylcholin zwischen bestrahlten Tieren und Kontrollen kein Unterschied bestand.

170 Stunden p.irr. waren die Potentialmeßwerte bei Versuchs- und Kontrolltieren gleich, während die Leitfähigkeit bei bestrahlten Tieren um über 17% anstieg. Zu diesem Zeitpunkt verursachte Acetylcholin einen rascheren Abbau des Potentials. Daraus wurde gefolgert, daß die cholinerge Wirkaktivität zu Normalwerten zurückgekehrt war, während sich als Strahleneffekt verstärkte Empfindlichkeit der Acetylcholin-Rezeptoren ergab.

In weiteren Versuchsreihen gelangten VAUGHAN et al. zu ähnlichen Aussagen (358, 359, 360, 362).

In diesem Zusammenhang sind auch die Untersuchungen von MICHAÏLOV et al. (232) von Interesse: Isolierte Streifen des M. detrusor der Harnblase von Meerschweinchen zeigten sofort nach Bestrahlung (5000 R) unter isotonischen Bedingungen tonische Kontraktionen und unter isometrischen Bedingungen dosisabhängig (3000 - 12000 R) zunehmende Spontanaktivität, während nach höheren Dosen (20000 - 30000 R) ein Anstieg der Muskelspannung gemessen wurde. Zur Entscheidung darüber, ob cholinerge und/oder adrenerge Erregungsmechanismen an der Sofortkontraktion des M. detrusor nach Röntgenbestrahlung beteiligt sind, wurde die Wirkung verschiedener Substanzen mit spezifischen stimulierenden oder blockierenden Eigenschaften untersucht:

Die strahleninduzierte Sofortkontraktion von Harnblasenpräparaten konnte durch ganglienblockierende und "neurotrope" Substanzen (Hexamethonium, Bretylium, Hemicholinium, Cocain, Procain und Tetrodotoxin) nicht beeinflußt werden.

Acetylcholin, Physostigmin, Atropin, Hyoscin, sowie Tubocurarin hatten gleichfalls keinen sichtbaren Einfluß auf die Sofortkontraktion. Diese Befunde wurden dahingehend interpretiert, daß die cholinergen Rezeptoren des M. detrusor an der strahleninduzierten Reaktion nicht beteiligt sind. Da auch α - und β -Rezeptoren blockierende Substanzen wie Phentolamin (α), Quiloflex[®] (α),

Dichlorisoprenalin (β) und Propranolol (β) keine Wirkung auf die Sofortkontraktion zeigten, wurde angenommen, daß die Reaktion auch mit adrenergen Strukturen des Detrusormuskels nicht in Verbindung zu bringen ist. Insgesamt führten die genannten Untersuchungen zu dem Schluß, daß die strahleninduzierte Sofortkontraktion des Detrusormuskels myogenen und nicht neurogenen Ursprungs ist.

3.2.3. BaCl₂

BaCl₂ erhöht den Tonus der glatten Muskulatur. Nach GKB (50-600 R) von Meerschweinchen zeigte sich in besonderem Maße am paraduodenalen, aber auch am mittleren Dünndarmsegment eine Abschwächung dieser Wirkung, während im Bereich des Ileums keine Veränderung der Wirkung beobachtet werden konnte (380, 381; Tab. 3.11./21 - 28).

Bei der bestrahlten Maus ergab sich keine Wirkungsänderung für BaCl₂ (208). In wieweit die unterschiedlichen Befunde der genannten Autoren speziesbedingt sind, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Zieht man den direkt erregenden Einfluß von Histamin auf die Darmwand in Betracht, ist der bis zu 20 Tagen nach Bestrahlung von Ratten (GKB: 690 und 810 R) festgestellte Histaminabfall im Darm (231) möglicherweise an der Wirkungsabschwächung beteiligt.

Nach einer GKB von Ratten mit 800 R wurde am 2. und 3. Nachbestrahlungstag ein Anstieg des freien Kiningehalts im Blut festgestellt (114, 115, 183, 184).

Da Kinine u.a. die Darmmotilität erhöhen, scheint es nicht ausgeschlossen, daß eine Erhöhung ihrer Konzentration im Blut auch die Wirkung anderer Stoffe beeinflußt, die an glatter Muskulatur angreifen.

3.2.4. Adrenerge Antagonisten und Acetylcholin-Antagonisten

Adrenerge Antagonisten wirken auf Grund einer Blockade entweder der α - oder der β -Rezeptoren.

Die cholinerge Übertragung läßt sich, je nach Lokalisation, durch verschiedene Substanzen blockieren:

- a) an den peripheren parasymphathischen Endigungen durch die Atropingruppe (Parasympatholytika)
 - b) in den Ganglien durch Ganglienblocker
 - c) an den motorischen Endplatten durch Substanzen der Curare-Gruppe
- (l.c. 106, 201)

Die Befunde von DANYSZ und ZACZEK (61) wie von FRIK et al. (105) zur Wirkung von Atropin, Butylscopolamin und Orphenadrin (Tab. 3.13./1,7,8) bzw. Tolazolin und Thymoxyalcylamin (Tab. 3.12./1-3) sind - analog zu den Befunden an der isolierten Magenschleimhaut (Tab. 3.11./10; vergl. S.33,34) - mit der Annahme vereinbar, daß die Empfindlichkeit einiger cholinерger Erfolgsorgane längere Zeit p.irr. erhöht und jene adrenerger Erfolgsorgane vermindert ist.

3.2.5. Herzwirksame Pharmaka

Der Herzmuskel galt bis vor einigen Jahren als strahlenresistent. Erst elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, daß selbst therapeutische Strahlendosen frühzeitig zu Veränderungen an den Herzmuskelkapillaren und später zu Degenerationen an den Muskelzellen führen (33).

Da jede Myokardschädigung mit einer dem Insuffizienzgrad entsprechenden Stoffwechselstörung verbunden ist, ist das Verhalten der energiereichen Phosphate Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatinphosphat (CP) nach Bestrahlung auf Grund ihrer zentralen Bedeutung in der Energieversorgung von besonderem Interesse: Als Bestrahlungsfolge ergaben sich u.a. eine Erniedrigung des Gesamtgehalts der energiereichen Phosphate bei gleichzeitig erhöhtem Umsatz von ATP und CP (285).

BUCHELT und LÖHR (33) dagegen beobachteten am isolierten mit 1600 R bestrahlten Meerschweinchenherzen einen signifikanten Anstieg der ATP- und CP-Werte und diskutierten eine Utilisationsinsuffizienz - diese Auffassung teilen auch VOROB'EV et al. (367) - oder erhöhte Syntheserate, worauf auch die gleichzeitig gefundene Abnahme von AMP und die sofort bzw. nach 20 min. p.irr. erhöhte Konzentration von Glucose-6-Phosphat hinweisen.

Für die genannten Störungen des Energiestoffwechsels werden ursächlich u.a. Elektrolytverschiebungen verantwortlich gemacht, die als Bestandteil der Wirkung von ionisierenden Strahlen auf die Zellmembran anzusehen sind (17, 18, 19, 20, 21, 27, 121, 122, 157, 215, 263).

In neueren Untersuchungen wurden folgende Elektrolytveränderungen am isolierten Meerschweinchenvorhof als Bestrahlungsfolge nachgewiesen (285, 286, 287):

1. Erniedrigung der Magnesiumkonzentration
2. Kaliumverlust
3. Steigerung der Natriumaufnahme
4. initiale Steigerung des Calciumumsatzes
5. Zunahme der myokardialen Calciumkonzentration

Im Zusammenhang mit der erhöhten Calciumkonzentration ist die Beobachtung einer strahlenbedingten Verminderung der Bindungsfähigkeit für Calcium zu erwähnen (366). Ausdruck der genannten Elektrolytverschiebungen sind u.a. EKG-Veränderungen, wie sie bei der Ratte nach hochdosierter Thoraxbestrahlung (176) und ebenso beim Menschen nach therapeutischer Bestrahlung von Mammakarzinomen oder intrathorakalen Geschwülsten (130, 316) registriert wurden.

Auf Grund dieser Befunde ist die Frage nach der Wirkung herzwirksamer Substanzen am bestrahlten Organismus auch von großer praktischer Bedeutung.

3.2.5.1. Positiv inotrop wirksame Substanzen

Die nach GKB (550 - 600 R) an Ratten beobachtete Abnahme der systolischen Amplitude um 60-65% konnte durch Strophantin (0,1 mg/kg Körpergewicht s.c., 30 Minuten vor der GKB) auf 20-24% verringert werden. Die Ansprechbarkeit des Herzmuskels auf Strophantin war jedoch bei den bestrahlten Tieren herabgesetzt. Diese Beobachtung bestätigen auch DOVLATYAN und MELIK-ISRAELYAN (83).

60 min p.irr. fiel die systolische Amplitude auf 40% ihres Ausgangswerts und verharnte auch noch während der Latenzperiode der Strahlenkrankheit auf diesem Wert. In Dosen von 0,2 mg/kg Körpergewicht verminderte Strophantin die Insuffizienzerscheinungen fast vollständig. Wurde Strophantin *n a c h* GKB (500 R) der Maus verabreicht, zeigte sich Toxizitätsverminderung (Tab. 3.14./2).

3.2.5.2. Negativ inotrop wirksame Substanzen

Die Wirkung von Procain wurde an Ratten 24 und 72 Stunden sowie 6 Tage nach GKB mit 600 oder 1000 R untersucht (219). Zur Prüfung der Reaktivität des Herzmuskels wurde zunächst das EKG bestrahlter und unbestrahlter Tiere abgeleitet. Verglichen mit den Kontrollen ergaben sich dabei 24 h p.irr. besonders bei den höher bestrahlten Tieren sporadische ventrikuläre Extrasystolen. 72 h p.irr. war die Frequenz der Extrasystolen verstärkt.

Die am perfundierten Herzen gemessene negativ chronotrope Wirkung von Procain wurde durch die Bestrahlung mit 600 R gering, durch die höhere Strahlendosis (1000 R) beträchtlich verstärkt (Tab. 3.14./5,6). Die ausgeprägtesten Unterschiede zeigten sich dabei 72 h p.irr.

Die Aktivität der Pseudocholinesterase (oder Procain-Esterase) von Herz und Serum war 30 min p.irr. geringgradig erhöht und zu späteren Zeitpunkten beträchtlich vermindert. Teilbestrahlung der Brust mit 100 R war weniger wirksam; Teilbestrahlung der Leberregion erniedrigte lediglich die Pseudocholinesterase-Aktivi-

tät des Serums. Bei Konzentrationsmessungen im Harn zeigte sich bei bestrahlten Tieren eine verminderte Ausscheidung des Pharmakons über die Niere (219).

Die strahlenbedingte Wirkungsverstärkung von Procain hat somit pharmakodynamische und pharmakokinetische Ursachen. Erstere umfassen Veränderungen der Reaktivität des Myokards, letztere die verminderte Elimination durch Hemmung von Procainabbau in Serum und Gewebe sowie verminderte Ausscheidung über die Niere.

Hinsichtlich der ED_{50} und LD_{50} zeigten sich keine strahleninduzierten Änderungen (Tab. 3.14./4, 9, 10), während für die antiarrhythmische Wirkung von Procain (15. Tag p.irr.) und Chinidin (6. und 9. Tag p.irr.) gegenüber $CaCl_2$ eine Abschwächung nachgewiesen wurde (Tab. 3.14./8, 11), wobei sich für Procain am 6. und 9. Tag p.irr. sogar Wirkungsumkehr zeigte (Tab. 3.14./7).

3.2.6. Anhang: Choleretikum

An der Ratte wurde die Wirksamkeit des Choleretikums Oxaphenamid[®] (p-Oxyphenylsalicylamid: 250 und 500 mg/kg Körpergewicht) in Bezug auf die Gallensekretion vor sowie 2, 7, 14 und 30 Tage nach Röntgentotalbestrahlung mit 600 R geprüft (328). Nach der Bestrahlung ergab sich eine deutliche Verminderung von Menge und Dauer der Gallesekretion gegenüber den Kontrollwerten. Darüberhinaus konnte eine paradoxe Wirkung des Pharmakons beobachtet werden: die geringere Dosis rief eine stärkere Reaktion hervor und umgekehrt.

3.3. Pharmaka mit Wirkung auf das motorische System

Hier: Succinylcholin

Succinylcholin depolarisiert wie Acetylcholin die Endplatte. Da der Abbau dieser Verbindung sehr viel langsamer als der von Acetylcholin vonstatten geht, bleibt die Endplatte für längere Zeit depolarisiert und ist damit unerregbar (l.c. 201, p. 111).

1 - 1 1/2 h nach GKB mit 800 oder 1000 rd wurde anaesthesierten Kaninchen Succinylcholin-Chlorid in einer Dosierung von 0,5 mg/kg K.-Gew. i.v. appliziert. Die neuromuskuläre Synapse (Ischias-Gastrocnemius) zeigte eine ausgeprägte Resistenz gegenüber dem Muskelrelaxans: Der neuromuskuläre Block trat langsamer ein, das Wirkungsmaximum lag niedriger und die Depolarisation war schneller wieder aufgehoben als bei den Kontrolltieren (175).

8 Tage nach GKB von Kaninchen mit 1100 R war demgegenüber die Empfindlichkeit des gleichen Modells gegenüber Succinylcholin (0,15 mg/kg Körpergewicht) gesteigert (16).

Im Zusammenhang mit den genannten Befunden interessiert die Wirkung von ionisierenden Strahlen auf Rezeptor und Stoffwechsel des Neurotransmitters Acetylcholin:

Bestrahlung (Sr^{90}) in Dosen von 18-20 krd eines Nerv-Muskel-Präparats vom Frosch verursachte eine Verringerung der Empfindlichkeit der cholinergen Rezeptoren gegenüber Acetylcholin (353). Durch ionisierende Strahlung wird eine Freisetzung von Acetylcholin an den synaptischen Endigungen des Vagus hervorgerufen (116). MTSKHAVETADZE (243) sowie MTSKHAVETADZE und TITOVA (244) beobachteten neben einem Anstieg des gesamten und freien Acetylcholingehalts im Cervicalganglion der Katze (Lokalbestrahlung mit 800 oder 2500 rd, bzw. GKB mit 800 rd) eine verminderte Cholinesterase-Aktivität. In den synaptischen Vesikeln der Medulla totalbestrahlter (15000 rd) Ratten wurde 2 und 24 h p.irr. ebenfalls ein signifikanter Abfall der Acetylcholinesterase-Aktivität festgestellt, dessen Ursache möglicherweise in einer erhöhten Membranpermeabilität der synaptischen

Vesikel zu suchen ist (63). 1/2 Stunde nach GKB von Mäusen mit 636 R erfolgte ein Abfall der Acetylcholinesterase-Aktivität in den Motoneuronen (269). Die kurze Zeit nach Bestrahlung verminderte Empfindlichkeit des Nerv-Muskel-Präparates gegenüber Succinylcholin könnte somit durch einen erhöhten Acetylcholingehalt im Endplattenbereich erklärt werden.

3.4. Pharmaka mit Wirkung auf endokrine Drüsen

3.4.1. Inselzellen des Pankreas

Von mehreren Arbeitsgruppen wurde übereinstimmend eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels (186, 345) und des Glycogengehalts der Leber (26, 96, 173, 186, 222, 240, 261, 265, 309, 329, 345) nach Bestrahlung festgestellt.

Untersuchungen zum Einfluß blutzuckersenkender Substanzen am bestrahlten Tier waren somit naheliegend.

Nach Bestrahlung von Meerschweinchen mit 1 000 rd blieb die Wirkung von Insulin (bis auf einen geringen Wirkungsverlust am 1. Tag p. irr.) unverändert erhalten (Tab. 3.15./1-3).

Für Tolbutamid, einem oral wirksamen Antidiabetikum der Sulfonylharnstoffgruppe, war demgegenüber unmittelbar nach Bestrahlung mit Dosen von 1 000 rd ein geringer (Tab. 3.15./5) und nach Einwirkung von 5 000 rd ein signifikanter Wirkungsverlust feststellbar (Tab. 3.15./7).

Der Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffderivate beruht auf einer Bindungslockerung für Insulin: Das Pankreas gibt vermehrt Insulin ab, außerdem wird an Plasma-Eiweißkörper gebundenes (und dadurch inaktives) Insulin vermehrt freigesetzt (1.c. 201, p.198). Während die unmittelbare Wirkungsweise der Sulfonylharnstoffderivate durch Bestrahlung nur wenig beeinflusst zu werden scheint, ist mit einer strahleninduzierten Hemmung der Insulinsynthese nach supraletalen Strahlendosen zu rechnen (64).

Bei Ratten mit akutem Strahlensyndrom (600, 750 rd) wurden histomorphologische Anzeichen einer funktionellen Überbeanspruchung des Inselapparates (Hypertrophie und Hyperplasie verbunden mit einer deutlichen Degranulierung der β -Zellen) beobachtet; außerdem kam es im Gegensatz zu früheren Untersuchungen zu Glykogenverarmung der Leber und dem pathologischen Bild der "Fettleber" (13). Auch HAMPTON und ROSARIO (144) vermerkten bei totalbestrahlten Mäusen (1500 R; 3., 5. Tag p. irr.) licht- und elektronenmikroskopisch eine weitgehende Glycogenentleerung der Leberzellen. Durch tägliche Insulingaben (0,2 I.E./kg/

Tag) ließen sich diese strahleninduzierten Effekte vermindern. Daß es sich dabei mehr um eine indirekt hormonell vermittelte Strahlenreaktion handeln dürfte, wird durch nachstehende Untersuchung belegt: Wurden unbestrahlte Ratten 10 Tage lang mit ACTH, Adrenalin, Hydrocortison und Glucose behandelt, waren die gleichen Veränderungen des Inselapparates und der Leber wie nach Bestrahlung zu beobachten (13).

Bei hypophysektomierten Ratten wurden vor und nach der Bestrahlung (GKB mit 600 R) annähernd die gleichen Werte für Blutzucker, Leberglycogen und die enzymatischen Aktivitäten der 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase, Phosphohexoseisomerase und Phosphoglucomutase gemessen, was dafür spricht, daß durch Hypophysektomie die charakteristischen Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach Bestrahlung (Hyperglycämie, erhöhter Glycogenvorrat in der Leber, vermehrte Glycogenese und Gluconeogenese) verhindert werden (370). Ein mehrphasiger Corticosteroidanstieg in der Nebennierenrinde und im Blut wurde nach Bestrahlung wiederholt festgestellt (97, 98, 99, 100, 101, 119). Schließlich verweisen auch die Störungen im Fettstoffwechsel (Vermehrung der zirkulierenden Triglyceride und verstärkte Freisetzung freier Fettsäuren aus dem peripheren Fettgewebe) bei Ratten nach fraktionierter Röntgenbestrahlung auf Insulinmangel (4).

Während SESTAN et al. (322) eine Beeinträchtigung der Glucose-toleranz bei Ratten und Meerschweinchen nach subletaler Bestrahlung beobachteten, konnten weder NIELSEN (264) beim Hund (unmittelbar, 24, 48, 72 sowie 160 h p. irr. nach GKB mit 650 R) noch McKEE und BRIN (223) bei der Ratte (unmittelbar nach GKB mit 1500 R) eine Veränderung der Glucose-Assimilationsrate feststellen.

Alloxan:

Der physiologische Purin-Metabolit Alloxan weist in höherer Dosis neben seiner Leber- und Nierentoxizität eine selektive Destruktionswirkung auf die β -Zellen der Langerhansschen Inseln (1.c. 113, p. 317) auf. Die im Hinblick auf die strahlenbedingten histologischen Veränderungen des Pankreas (13) zu erwartende Toxizi-

tätssteigerung von Alloxan durch Bestrahlung ließ sich an der Ratssteigerung für einen Zeitraum von 0-35 Tagen nach GKB mit 500 R bestätigen (314; Tab. 3.15./11).

3.4.2. Hypophyse

3.4.2.1. Hypophysenvorderlappen

Gonadotropes Hormon: Prolactin

Praemature weibliche Ratten wurden mit PMS synchronisiert und am 3. Tag nach erfolgter Ovulation ovarial (2500 rd) bestrahlt. Wurde von der Ovulation an kontinuierlich Prolactin (100 µg 2 x tägl.) verabreicht, trat weder bei den unbestrahlten Kontrollen noch bei den bestrahlten Tieren Luteolyse auf. Bei Aussetzen der Prolactin-Gabe über 96 h (zwischen 3. und 6. Tag nach Ovulation) wiesen die bestrahlten Ratten jedoch deutlich kleinere Corpora lutea auf. Diese Luteolyse konnte allerdings nur nach bilateraler Bestrahlung beobachtet werden, während sie nach unilateraler Bestrahlung nicht auftrat. Applikation von Östradiol-17-β über den 3.-7. Tag nach der Ovulation verhinderte die Luteolyse. Die "Schutzwirkung" des Östradiols scheint jedoch nicht direkt zu sein, da Östradiol bei hypophysektomierten Tieren die Luteolyse nicht verhindern konnte (154).

Die Bestimmung der Serum-Prolactin-Werte bei scheinbestrahlten und bestrahlten Ratten ergab, daß Östradiol die Prolactin-Werte in beiden Fällen erhöhte (154).

Die Autoren folgerten daraus, daß Bestrahlung einen direkten Effekt auf das Corpus luteum ausübt. Sie vermuten, daß Bestrahlung eine erhöhte Empfindlichkeit des Corpus luteum luteolytischen Stimuli gegenüber bewirkt (154).

3.4.2.2. Hypophysenhinterlappen

Adiuretin:

Bei totalbestrahlten Ratten (500 R) vermehrte sich während der ersten 24 h p. irr. die Harnmenge um 200%. Der Na- und K-Gehalt sowie der Harnstoffgehalt waren nicht signifikant verändert, obwohl die Ca-Ausscheidung annähernd verdoppelt war. Der enorme Anstieg des freien Wassers läßt an eine Beteiligung des antidiuretischen Hormons denken (364).

Die Plasmakonzentration von Adiuretin war bei den bestrahlten Ratten insgesamt erniedrigt und lag während der ersten 24 h p. irr. unterhalb der Nachweisgrenze; auf exogenes Adiuretin (4-8 μ U) reagierten die bestrahlten Tiere jedoch wie Kontrollen (364).

3.5. Chemotherapeutika, Antibiotika und Phagozytose-stimulantien

Antibiotika sind primär Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen; Chemotherapeutika werden synthetisch hergestellt.

Nach dem Wirkungsmechanismus lassen sie sich in verschiedene Gruppen einteilen:

1. Beeinflussung der Zellmembran: z.B. Penicilline
2. Hemmung der Proteinsynthese: z.B. Tetracycline, Chloramphenicol, Streptomycin, Kanamycin, Erythromycin
3. Interferenz mit Mechanismen der DNS-Synthese: z.B. Sulfonamide

Der Mechanismus des in Tab.3.16./7 aufgeführten Isoniazid ist unbekannt.
(l.c. 106, 201)

Wie aus Tabelle 3.16 hervorgeht, ist die Toxizität der meisten untersuchten Chemotherapeutika und Antibiotika nach Einwirkung ionisierender Strahlen unverändert. - Die Pharmakokinetik von Sulfonamiden am bestrahlten Tier wurde insbesondere im Hinblick auf den Acetylierungsvorgang untersucht.

Den Befunden von THOMSON und MIKUTA (346) zufolge zeigten röntgenbestrahlte Ratten, verglichen mit den Kontrolltieren, während der 3-tägigen Beobachtungszeit keine Beeinträchtigung ihrer Acetylierungsfähigkeit. Von anderer Seite wurde dagegen über eine verminderte Acetylierungsfähigkeit der Leber nach Einwirkung von Röntgenstrahlen berichtet (139, 145) (Tab. 3.18./26,27).

Jüngste Untersuchungen galten der Pharmakokinetik des Sulfathiazols am bestrahlten Tier (198).

Die Bestrahlung von Ratten mit 600 R bewirkte 3 Tage p.irr. keine wesentlichen Veränderungen der Kinetik; immerhin ließ sich eine geringe Neigung zur Beschleunigung der Eliminierung und Verkürzung der Plasma-HWZ beobachten. Die Sulfathiazol-Ausscheidung im Harn war geringgradig erhöht. In den Erythrozyten kam es zu einer Verkürzung der Akkumulationszeit des Sulfathiazols. Da sich der Spiegel der N-Metaboliten weder im Blut noch im Harn änderte, kann nach Auffassung der Autoren im Bereich der DL_{50} auf einen ungestörten Ablauf der Acetylierungsprozesse

bei bestrahlten Tieren geschlossen werden.

Um Strahlenschäden am retikulo-endothelialen System nachzuweisen, wurde die Wirksamkeit verschiedener Phagozytosestimulationen bei bestrahlten (50, 750 oder 1500 R) und unbestrahlten Mäusen geprüft (266): Polyvinylpyridin-N-Oxyd (PVNO), Pyrexal (Lipopolysaccharid)emulgiertes Olivenöl oder Triolein wurden i.v. verabfolgt. Zum Zeitpunkt maximaler Phagozytosestimulation wurde die Clearance-Rate von 160 mg Kohlenstoff/kg K.-Gew. gemessen. Der Phagozytoseindex (K) der nichtbestrahlten Mäuse wurde durch die genannten Substanzen gegenüber den Kontrollen um 190, 420, 230 bzw. 210% erhöht. Die Stimulationsfähigkeit von Olivenöl und Triolein war bereits nach GKB mit 560 R beträchtlich herabgesetzt und nach 1500 R völlig aufgehoben. Demgegenüber wurde die Wirkung von Pyrexal durch die Bestrahlung mit 750 R nicht beeinflusst, während sich eine geringe, aber signifikante Reduzierung des K-Wertes nach GKB mit 1500 R ergab. Die Phagozytosestimulation durch PVNO wurde weder durch 750 R noch durch 1500 R signifikant beeinflusst.

3.6. GifteTetrachlorkohlenstoff (CCl₄)

Perorale oder subcutane Applikation von CCl₄ führte bei Ratten innerhalb von 24 h zu einer centrolobulären Nekrose der Leber (153).

GKB mit 550 R (24 h vor der CCl₄-Gabe) verstärkte diese Veränderungen. Eine 24-stündige Hungerperiode (16 h vor der CCl₄-Applikation beginnend) vergrößerte die Leberschädigung bei bestrahlten und unbestrahlten Tieren. Eine Vermehrung von Nekrosebezirken war auch zu beobachten, sobald die Bestrahlung 4 - 11 Tage vor der CCl₄-Applikation erfolgt war, und die Futteraufnahme sich wieder normalisiert hatte. Den umgekehrten Effekt hatte Cyclophosphamid: SPALKE und KORB (330) beobachteten, daß durch Vorbehandlung von Ratten mit mindestens 7 x 10 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht im Abstand von 24 h oder 3 x 30 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht im Abstand von 48 h die hepatotoxische Wirkung von CCl₄ vermindert oder aufgehoben wird (weder blasige Entartungen noch Koagulationsnekrosen der Leber). Die den geschilderten Effekten zugrundeliegenden Mechanismen bleiben Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Bedeutung der in den Tabellen 3.1. bis 3.16. verwendeten Symbole

+	Verstärkung
-	Verminderung
o	kein Unterschied

Tab. 3.1.: Narkotika und Hypnotika

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
<u>Inhalationsnarkotika</u>							
1 Cyclopropan	Ratte	GKB Rö	830 R	2 h	Toxizität	+	374
2 Äthylen	Ratte	GKB Rö	830 R	2 h	Toxizität	o	374
3 Lachgas	Ratte	GKB Rö	830 R	2 h	Toxizität	o	374
4 Äther	Ratte	GKB Rö	830 R	2 h	Toxizität	o	374
5 Äther	Maus	GKB Rö	360 R 720 R	0 24 h	Schlafzeit	-	283

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur	
<u>Injektionsmarkotika</u>								
<u>Alkohole</u>								
6	Tribrom-äthanol	Maus	GKB Rö	700 R	4, 5 d	Schlafzeit	+	378
7	Chloralhydrat	Maus	GKB Rö	700 R	4, 5 d	Schlafzeit	+	378
						(nicht in allen Versuchen statistisch gesichert)		
8	Äthylalkohol	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
						(um 15%)		
9	Chloralose	Maus	GKB Rö	102 R	0	Toxizität	-	14

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lebensdauer	
<u>Barbitursäurederivate</u>								
<u>Langzeitbarbiturate</u>								
10	Amobarbital	Maus	GKB Rö	200 R 500 R	1, 3 d	Schlafzeit	-	168
11	Amobarbital	Maus	GKB Rö	1000 R	1, 3 d	Schlafzeit	+	168
12	Amobarbital	Maus	GKB Rö	200 R	7, 14, 21, 30 d	Schlafzeit	+	168
13	Amobarbital	Maus	GKB Rö	500 R	7 d	Schlafzeit	+	168
14	Phenobarbital	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
15	Phenobarbital	Maus	GKB Co ⁶⁰ - γ	300 R	24 h	Schlafzeit	o	224
16	Barbital	Maus	GKB Co ⁶⁰ - γ	300 R	24 h	Schlafzeit	o	224
17	Barbital	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	10.000 R	72 h	Zeitspanne zwischen Injektion und Wirkungseintritt	Verkürzung	256

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
18 Barbital	Affe	GKB X-Neutronen	1500 R 5000 R 10000 R	2 h	Schlafzeit	+	68
19 Barbital	Maus	GKB X-Neutronen	500 R 1000 R 10000 R	0, 1, 6 d	Toxizität	o	67
Mittellangzeit- und Kurzzeitbarbiturate							
20 Cyclobarbita	Maus	GKB Rö	700 R	4, 5 d	Schlafzeit	+	378
21 Pentobarbita	Maus	GKB Rö	700 R	4, 5 d	Schlafzeit	+	378
22 Pentobarbita	Maus	GKB Rö	200 R 500 R	1, 3 d	Schlafzeit	-	168
23 Pentobarbita	Maus	GKB Rö	500 R	7 d	Schlafzeit	+	168
24 Hexobarbita	Maus	GKB Rö	300 R	2 h	Schlafzeit	-	168
25 Hexobarbita	Maus	GKB C ⁶⁰ X	300 R	24 h	Schlafzeit	-	224

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
26 Hexobarbital	Maus	GKB R $\ddot{o}$	700 R	2, 3 d	Schlafzeit	-	378
27 Hexobarbital				4, 5 d	Schlafzeit	+	378
28 Hexobarbital	Ratte	Kopfbestrahlung R $\ddot{o}$	10000 R	72 h	Schlafzeit	+	257
29 Hexobarbital	Ratte	GKB oder Kopfbestrahlung R $\ddot{o}$	400 R	9, 14, 21 d	Schlafzeit	+	384
30 Hexobarbital	Maus	GKB R $\ddot{o}$	510 R	1 - 3 d	Toxizität	+	230
31 Hexobarbital	Maus	GKB R $\ddot{o}$	500 R	4 d	Toxizität	o	105
32 Hexobarbital	Maus	GKB γ -Neutronen	500 R	0, 1 d	Toxizität	o	67
33 Hexobarbital	Maus	GKB γ -Neutronen	500 R	6 d	Toxizität	+	67
34 Pentobarbital	Maus	GKB R $\ddot{o}$	1000 R	1, 3 d	Schlafzeit	+	168

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
35 Pentobarbital	Affe	GKB γ -Neutronen	1500 R 5000 R 10000 R	2 h	Schlafzeit	+	68
36 Pentobarbital	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	10000 R	72 h	Schlafzeit	+	256
37 Pentobarbital	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	10000 R	72 h	Zeitspanne zwischen Injektion und Wirkungseintritt	Verkürzung	256
38 Pentobarbital	Maus	GKB Rö	500 R 800 R	0-8 d	Zeitspanne zwischen Injektion und Wirkungseintritt	Verkürzung	300
39 Pentobarbital	Kaninchen	Kopfbestrahlung Rö	1000 R	8 - 10 h	schlaferzeugende Minimaldosis	Abnahme (50%)	6
40 Pentobarbital	Ratte	GKB Rö	250 R	24 h	akute Toxizität (Atemstillstand)	o	233
41 Pentobarbital	Ratte	GKB Rö	500 R 1000 R	24 h	akute Toxizität (Atemstillstand)	-	233

Wirstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur	
42	Pentobarbital	Maus	GKB Rö	102 R	0	Toxizität	-	14
43	Pentobarbital	Maus	GKB γ-Neutronen	500 R 1000 R 10000 R	0, 1, 6 d	Toxizität	0	67
44	Hexobarbital	Affe	GKB γ-Neutronen	1500 R 5000 R 10000 R	2 h	Schlafzeit	+	68
45	Hexobarbital	Maus	GKB γ-Neutronen	500 R 1000 R 10000 R	0, 1, 6 d	Toxizität	0	67
46	Thiopental	Maus	GKB Rö	500 R	1, 3 d	Schlafzeit	-	168
47	Thiopental	Maus	GKB Rö	200 R	7, 14, 21, 30 d	Schlafzeit	+	168
48	Thiopental	Maus	GKB Rö	500 R	7 d	Schlafzeit	+	168
49	Thiopental	Maus	GKB Rö	1000 R	1, 3 d	Schlafzeit	+	168
50	Thiopental	Maus	GKB Rö	700 R	4, 5 d	Schlafzeit	+	378

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur		
51	Thialbital	Ratte	GKB Rö	800 R	2, 5, 8 d	Schlafzeit	+	355	
52	Thialbital	Ratte	GKB Rö	600 R 800 R	24, 48 h 7, 14, 21, 30 d	Schlafzeit	7, 14 u. 21 d stärker ausgeprägt als 24 u. 48 h p. irr.	356	
53	Thialbital	Ratte	Kopf- strahlung	600 R 800 R	24, 48 h 7, 14, 21, 30 d	Schlafzeit	-	356	
54	Thialbital	Ratte	GKB bei abgedecktem Kopf Rö	600 R	24, 48 h 7, 14, 21, 30 d	Schlafzeit	+	7 u. 14 d p. irr. 356 Effekt am stärksten	
55	Thialbital	Ratte	GKB bei abgedecktem Kopf Rö	800 R	48 h	Schlafzeit	+	356	
56	Thiopental	Ratte	Kopf- strahlung Rö	500 R 1000 R 5000 R 10000 R	1 - 144 h	Schlafzeit	+	Maximaleffekt: 72 p. irr. nach 5000 u. 10000 R	256
57	Thiopental	Ratte	GKB Rö	600 R	6 d	Schlafzeit	+	um den Faktor 2,9	159

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
58	Thiopental	Ratte	GKB Rö	1-3, 24 h 7 d	Schlafzeit	+	34
59	Thiopental	Ratte	GKB Rö	3, 6 d	Schlafzeit	+	132
60	Thiopental	Mensch	Bestrahlung von Hirge- schwülsten	nach Applikation von 1000, 2000, 3000 u. 4000 R	Narkose- dauer	+ um 30-50% ge- genüber der Mes- sung vor der Be- strahlung	229
61	Thiopental	Ratte	GKB Rö	2 h	Toxizität	+	374
62	Methitural	Maus	GKB Rö	4 d	Toxizität	+ um 51 %	105
<u>Piperidinderivate</u>							
63	Methyprylon	Maus	GKB Rö	4 d	Toxizität	-	105
64	Methyprylon	Maus	GKB Rö	4, 5 d	Schlafzeit	+ nicht in allen Versuchen sta- tistisch ge- sichert	378

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
<u>Phenyllessigsäureester</u>							
65	Propanidid Maus	GKB Rö	510 R	1, 2, 3 d	Toxizität	+	230
66	Propanidid Kaninchen	Kopfbestrahlung Rö	1000 R	8 - 10 h	schlaferzeugende Mini-maldosis	Abnahme (66%)	6
<u>Carbaminsäurederivat</u>							
67	Urethan Maus	GKB Rö	700 R	4, 5 d	Schlafzeit	-	378
<u>Narkosemittel auf Steroidbasis</u>							
68	Hydroxydion Maus	GKB Rö	700 R	4, 5 d	Schlafzeit	+	378

Wirkstoff	Species	Art des Radiometikums	Dosis (mg/kg)	Zeit p. inj.	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
<u>Inhalationsnarkotika</u>							
69 Äther	Ratte	TEM	10	24, 48, 72 h	Länge der Aufwachperiode	+	196
70 Chloroform	Ratte	TEM	10	24, 48, 72 h	Länge der Aufwachperiode	+	196
71 Halothan	Ratte	TEM	10	24, 48 72 h	Länge der Aufwachperiode	+	196
72 Methoxyfluran	Ratte	TEM	10	24, 48 72 h	Länge der Aufwachperiode	+	196
<u>Injektionsnarkotika</u>							
<u>Barbitursäurederivate</u>							
<u>Mittellangzeit- und Kurzzeitbarbiturate</u>							
73 Pentobarbital	Ratte	Cyclophosphamid	120	1, 4 14 h 1, 3 d	Schlafzeit	o	79
74 Pentobarbital	Ratte	Cyclophosphamid	120	7, 14 d	Schlafzeit	+	79

Wirkstoff	Species	Art des Radiometikums	Dosis (mg/kg)	Zeit p. inj.	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
75 Pentobarbital	Ratte	Cyclophosphamid	40	7 d	Schlafzeit	+	79
76 Pentobarbital	Ratte	Cyclophosphamid	20 tägl. über 6 d	24 h u. 9 d nach der letzten Behandlung	Schlafzeit	+ nach 9 d stärker ausgeprägt als nach 24 h	79
77 Pentobarbital	Maus	Cyclophosphamid	150	simultane Injektion	Schlafzeit	+	302
78 Pentobarbital	Maus	Cyclophosphamid	375	simultane Injektion	Toxizität	+ um Faktor 2,6	302
79 Hexobarbital	Maus	Cyclophosphamid	375	simultane Injektion	Schlafzeit	+	302
80 Hexobarbital	Ratte	Cyclophosphamid	140 tgl. über 3 d	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	-	350
81 Hexobarbital	Ratte	Cyclophosphamid	14 2x wöchentlich über 8 Wochen	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	o	350
82 Hexobarbital	Ratte	Chloromethin	1 tägl. über 3 d	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	+	350

Wirkstoff	Species	Art des Radiometikums	Dosis (mg/kg)	Zeit p. inj.	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
83 Hexobarbital	Ratte	Chloromethin	0,1 2x wöchentl. über 8 Wochen	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	o	350
84 Hexobarbital	Ratte	Trichloromethin	0,5 tgl. über 3 d	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	o	350
85 Hexobarbital	Ratte	"	0,05 2x wöchentl. über 8 Wochen	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	o	350
86 Hexobarbital	Ratte	6-Mercaptopurin	75 tgl. über 3 d	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	-	350
87 Hexobarbital	Ratte	6-Mercaptopurin	7,5 2x wöchentl. über 8 Wochen	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	-	350
88 Hexobarbital	Ratte	6-Azauracil-ribosid	500 tgl. über 3 d	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	o	350
89 Hexobarbital	Ratte	"	50 2x wöchentl. über 8 Wochen	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	o	350

Wirkstoff	Species	Art des Radiometikums	Dosis (mg/kg)	Zeit p.inj.	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
90 Hexobarbital	Ratte	Methotrexat	2 tägl. über 3 d	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	-	350
91 Hexobarbital	Ratte	"	0,2 2x wöchentl. über 8 Wochen	12 h nach der letzten Injektion	Schlafzeit	o	350

Tab. 3.2.: Verhalten von Serotonin nach Bestrahlung

Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	untersuchtes Gewebe	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Ratte	GKB Rö	1000 R	2 h	Hypothalamus	Verminderung	298
2 Ratte	GKB Rö	10000 R	(keine Angabe)	Pons (Medulla)	Verminderung	216
3 Ratte	GKB Rö	900 R	48 h	Stammhirn	Verminderung	273
4 neugeborene Ratte	GKB Rö	900 R	3, 24 h	Gehirn	Verminderung	275
5 adulte Ratte	GKB Rö	900 R	24 h	Gehirn	Verminderung	275
6 Kaninchen	GKB $^{60}\text{-}\gamma$	400 rd	24 h	Gehirn	Verminderung	277
7 Ratte	GKB Rö	850 R	24 h	Gehirn	Anstieg	169
8 Ratte Maus	GKB Rö	3000 R 6000 R 12000 R	0	Gehirn	Anstieg	272

Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	untersuchtes Gewebe	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur	
9	Ratte Maus	Kopf- oder Körperbestrahlung Rö	8000 R	0	Gehirn	Anstieg	272
10	Ratte	GKB Rö	1000 rd	30 min, 2, 24, 48, 72 h	Gehirn	Anstieg	126
11	Ratte	GKB Rö	10000 R	(keine Angabe)	Thalamus, Cortex, Mittel- u. Kleinhirn	keine Veränderung	216
12	neugeborene Ratte	GKB Rö	900 R	0	Gehirn	keine Veränderung	275
13	adulte Ratte	GKB Rö	900 R	0	Gehirn	keine Veränderung	275
14	adulte Ratte	GKB Rö	900 R	3 h	Gehirn	keine Veränderung	275
15	Ratte	GKB Rö	600 R 1200 R	1 h - 5 d	Stammhirn	keine Veränderung	189
16	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	1200 R	1 h - 5 d	Stammhirn	keine Veränderung	189

	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrah- lung	untersuchtes Gewebe	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
17	Ratte	GKB Rö	900 R	0 - 24 h	Gehirn	keine Verände- rung	291
18	Ratte	GKB Rö	850 R	48 h	Gehirn	keine Verände- rung	169
19	Maus	GKB Rö	810 R	1/2 - 2 h	Gehirn	keine Verände- rung	226

Tab. 3.3.: Antikonvulsiva

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
<u>Hydantoinderivate</u>							
1 Diphenylhydantoin	Maus	GKB γ-Neutronen	500 rd	2 - 3 h, 1, 6 d	ED ₅₀	Erniedrigung (gering)	65
2 Diphenylhydantoin	Maus	GKB γ-Neutronen	1000 rd	1 d	ED ₅₀	Erniedrigung	65
3 Diphenylhydantoin	Maus	GKB γ-Neutronen	10000 rd	2 - 3 h	ED ₅₀	Erniedrigung	65
4 Diphenylhydantoin	Maus	GKB γ-Neutronen	500 rd 1000 rd 10000 rd	0, 1, 6 d 0, 1 d 0	Toxizität	o	67
5 Mephentyoin	Maus	GKB γ-Neutronen	500 rd	2 - 3 h, 6 d	ED ₅₀	Erniedrigung (gering)	65
6 Mephentyoin	Maus	GKB γ-Neutronen	500 rd	1 d	ED ₅₀	Erniedrigung	65
7 Mephentyoin	Maus	GKB γ-Neutronen	1000 rd	2 - 3 h, 1 d	ED ₅₀	Erniedrigung	65
8 Mephentyoin	Maus	GKB γ-Neutronen	10000 rd	2 - 3 h	ED ₅₀	Erniedrigung	65

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur	
9	Mephentyoin	Maus	GKB γ-Neutronen	500 rd	0, 1, 6 d	Toxizität	o	67
10	Mephentyoin	Maus	GKB γ-Neutronen	1000 rd	0, 1 d	Toxizität	o	67
11	Mephentyoin	Maus	GKB γ-Neutronen	10000 rd	0	Toxizität	o	67
<u>Oxazolidinderivat</u>								
12	Trimethadion	Maus	GKB γ-Neutronen	500 rd	2-3 h, 2, 6 d	ED ₅₀	keine Veränderung	65
13	Trimethadion	Maus	GKB γ-Neutronen	1000 rd	2-3 h, 1 d	ED ₅₀	keine Veränderung	65
14	Trimethadion	Maus	GKB γ-Neutronen	10000 rd	2 - 3 h	ED ₅₀	keine Veränderung	65
<u>Barbitursäurederivat</u>								
15	Phenobarbital	Maus	GKB γ-Neutronen	10000 rd	2 - 3 h	ED ₅₀	Erniedrigung	65
6	Phenobarbital	Maus	GKB γ-Neutronen	500 rd	1 d	Toxizität	-	67

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
17 Phenobarbital	Maus	GKB γ -Neutronen	500 rd	0, 6 d	Toxizität	+ (gering)	67
18 Phenobarbital	Maus	GKB γ -Neutronen	1000 rd	0, 1 d	Toxizität	+ (gering)	67
19 Phenobarbital	Maus	GKB γ -Neutronen	10000 rd	0	Toxizität	+ (gering)	67
<u>Carboanhydrasehemmstoff (mit antikonvulsiver Wirkung)</u>							
20 Acetazolamid	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	10000 R	1 - 168 h	MES-Test ^{*)}	Wirkungsverstärkung u. -verlängerung, früherer Wirkungseintritt	252

^{*)} Maximal Electroshock Seizure pattern-test

Tab. 3.4.: Analeptika und Psychostimulantien

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Pentetrazol	Kaninchen	Kopfbestrahlung R $\ddot{o}$	1000 R	8 - 12 h	Minimaldosis, die das Erscheinen hypersyn-chronisierter Wellen hervorruft	Erhöhung	2
2 Pentetrazol	Maus	GKB R $\ddot{o}$	102 R	0	Toxizität	+	14
3 Pentetrazol	Maus, Meer-schwein-chen	GKB R $\ddot{o}$	200, 500, 1000 R	1, 3, 7, 14, 21, 30 d	Weck-wirkung	-	168
4 Pentetrazol	Ratte	GKB R $\ddot{o}$	500, 1000, 3000 R	15 - 120 min	Krampf-schwelle	o	179
5 Pentetrazol	Maus	GKB γ -Neutronen	500, 1000, 10000 R	2 - 3 h, 1, 6 d	ED ₅₀	keine Ver-änderung	65
6 Pentetrazol	Ratte (2 d alt)	GKB R $\ddot{o}$	500 R	11 d	CD ₅₀ (mittlere Krampf-dosis)	keine Ver-änderung	363

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Lite- ratur
7 Pentetrazol	Ratte (59 d alt)	GKB Rö	500 R	13 d	CD ₅₀ (mittlere Krampf- dosis)	Erhöhung 363
8 Pentetrazol	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o 105
9 Strychnin	Maus	GKB Rö	102 R	0	Toxizität	o 14
10 Strychnin	Kanin- chen	Kopf- strahlung Rö	1000 R	8 - 12 h	Minimal- dosis, die eine Ver- stärkung der akustischen Reizantwort hervorruft (EEG)	Erhöhung 3
11 Strychnin	Ratte (2 d alt)	GKB Rö	500 R	11 d	CD ₅₀ (mittlere Krampf- dosis)	Erniedri- gung 363
12 Strychnin	Ratte (59 d alt)	GKB Rö	500 R	13 d	CD ₅₀ (mittlere Krampf- dosis)	keine Ver- änderung 363

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Lite- Bemerkungen ratur
13 Bemegrid	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o 105
14 Lobelin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o 105
<u>Psychostimulantien</u>						
15 Amphetamin	Maus	GKB Rö	102 R	0	Toxizität	+ 14
16 Amphetamin	Maus	GKB Rö	400 R	6 d	Toxizität	+ 179
17 Amphetamin	Maus	GKB Rö	500 R	30 min	Toxizität	o 179
18 Metamphetamin	Maus	GKB Rö	400 R	6 d	Toxizität	o 179
19 Metamphetamin	Maus	GKB Rö	500 R	30 min	Toxizität	o 179
20 Propyl- hexedrin	Maus	GKB Rö	400 R	6 d	Toxizität	o 179
21 Propyl- hexedrin	Maus	GKB Rö	400 R	30 min	Toxizität	o 179
22 Coffein	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o 105

Tab. 3.5.: Neuroplegika und Tranquilizer

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Life-Bemerkungen ratur
<u>Neuroplegika (Phenothiazinderivate)</u>						
1 Chlorpromazin	Ratte	GKB R β	300 R	9 - 16 d	Verhinderung eines bedingten Fluchtreflexes	+ 62
2 Chlorpromazin	Ratte	GKB R β	300 R	9 - 16 d	entspannende Wirkung	+ 62
3 Chlorpromazin	Ratte	GKB γ -Neutronen	500 rd	0, 1, 6 d	Verhinderung eines bedingten Fluchtreflexes	- 66
4 Chlorpromazin	Ratte	GKB γ -Neutronen	1000 rd	1 d	Verhinderung eines bedingten Fluchtreflexes	- 66
5 Chlorpromazin	Ratte	GKB γ -Neutronen	10000 rd	0	Verhinderung eines bedingten Fluchtreflexes	+ 66

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Lite-Bemerkungen ratur
6 Chlorpromazin	Ratte	GKB γ -Strahlen	300 R	0 - 15 d	Verhinderung eines bedingten Fluchtreflexes	+ 282
7 Chlorpromazin	Maus	GKB γ -Strahlen	200 R	0 - 15 d	Hemmung der psychomotorischen Aktivität	+ 282
8 Chlorpromazin	Maus	GKB γ -Neutronen	500 rd	6 d	Toxizität	+ 67
9 Chlorpromazin	Maus	GKB γ -Neutronen	1000 rd	0, 1 d	Toxizität	- 67
10 Chlorpromazin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+ 105
11 Triflupromazin	Ratte	GKB γ -Neutronen	500 rd	0, 1 d	Verhinderung eines bedingten Fluchtreflexes	- 66
12 Triflupromazin	Ratte	GKB γ -Neutronen	500 rd	6 d	Verhinderung eines bedingten Fluchtreflexes	+ 66

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Lite- Bemerkungen ratur
13 Triflupro- mazin	Ratte	GKB γ-Neutronen	1000 rd	1 d	Verhinderung eines beding- ten Fluchtre- flexes	- 66
14 Triflupro- mazin	Ratte	GKB γ-Neutronen	10000 rd	0	Verhinderung eines beding- ten Fluchtre- flexes	o 66
15 Triflupro- mazin	Maus	GKB γ-Neutronen	1000 rd	0	Toxizität	+ 67
16 Promethazin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+ 105
<u>Tranquilizer (Benzodiazepinderivate)</u>						
17 Chlor- diazepoxid	Ratte	GKB γ-Neutronen	500 rd	0	Verhinderung eines beding- ten Fluchtre- flexes	+ 66
18 Chlor- diazepoxid	Ratte	GKB γ-Neutronen	500 rd	1, 6 d	Verhinderung eines beding- ten Fluchtre- flexes	- 66

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Lite- Bemerkungen ratur
19 Chlor- diazepoxid	Ratte	GKB γ -Neutronen	1000 rd	1 d	Verhinderung eines beding- ten Fluchtreflexes	- 66
20 Chlor- diazepoxid	Ratte	GKB γ -Neutronen	10000 rd	0	Verhinderung eines beding- ten Fluchtreflexes	+ 66
21 Chlor- diazepoxid	Maus	GKB γ -Neutronen	500 rd	0, 1 d	Toxizität	- 67
22 Chlor- diazepoxid	Maus	GKB γ -Neutronen	1000 rd	0, 1 d	Toxizität	- 67
23 Chlor- diazepoxid	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	- 105
24 Diazepam	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o 105

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Lite- Bemerkungen ratur		
<u>Anhang: Reserpin</u>								
25	Reserpin	Ratte	GKB Rö	500 R	1 - 17 d	Erniedrigung der Elektro- schockreiz- schwelle	+	307
26	Reserpin	Kanin- chen	Kopfbestrah- lung Rö	1000 R	8 - 10 h	schlaferzeu- gende Mini- maldosis	Abnahme (60%)	6
27	Reserpin	Ratte	GKB γ-Strahlen	300 R	0 - 15 d	Verhinderung eines beding- ten Fluchtre- flexes	+	282
28	Reserpin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105

Tab. 3.6.: Verhalten von Acetylcholin nach Bestrahlung

Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	untersuchtes Gewebe	Ergebnis und Bemerkungen	Life-ratur
1 Ratte	GKB Rö	200 R	5 d	Blut	Anstieg	193
2 Hund	GKB Rö	400 R	während akuter Strahlen-krankheit	Blut	Verminderung	104
3 Kanin-chen	Kopfbe-strahlung Rö	1000 R	1, 5 h	Hirnrinde, Stamm-hirnkerne, Kleinhirn	Anstieg	7
4 Kanin-chen	Kopfbe-strahlung Rö	1000 R	8 h	Hirnrinde, Stamm-hirnkerne, Kleinhirn	Anstieg	7
5 Kanin-chen	Kopfbe-strahlung Rö	1000 R	12 h	Hirnrinde, Kleinhirn	Abfall	7
6 Kanin-chen	Kopfbe-strahlung Rö	1000 R	12 h	Stammhirnkerne	Anstieg	7
7 Kanin-chen	Kopfbe-strahlung Rö	1000 R	24 h	Hirnrinde, Stamm-hirnkerne, Kleinhirn	Anstieg	7
8 Kanin-chen	Kopfbe-strahlung Rö	1000 R	48 h	Hirnrinde, Stamm-hirnkerne, Kleinhirn	Anstieg (gering)	7

Tab. 3.7.: Catecholamine, Vorstufen, Abbauprodukte und Monoaminoxidase

Untersuchte Verbindung	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	untersuchtes Gewebe	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Nor-adrenalin	Kanin-chen	GKB $^{60}\text{Co}-\gamma$	400 rd	24 h	Gehirn	Anstieg (352%)	277
2 Adrenalin	Kanin-chen	GKB $^{60}\text{Co}-\gamma$	400 rd	24 h	Gehirn	Anstieg (54%)	277
3 Adrenalin	Ratte	GKB $^{60}\text{Co}-\gamma$	800 R	7 d	Gehirn	Anstieg (400%)	235
4 Adrenalin, Nor-adrenalin	Ratte	GKB $^{60}\text{Co}-\gamma$	500 R 800 R	0, 2, 24, 48 h	Gehirn	Verminderung	245
5 Nor-adrenalin	Ratte	GKB R γ	850 R	24, 48 h	Gehirn	keine Ver-änderung	169
6 Nor-adrenalin	Ratte	GKB $^{60}\text{Co}-\gamma$	800 R	3, 7 d	Gehirn	keine Ver-änderung	235
7 Adrenalin Nor-adrenalin	Ratte	GKB R γ	1800 R	24-48 h	Gehirn	keine Ver-änderung	228
8 Adrenalin	Meer-schwein-chen	GKB R γ	472 R 1143 R	5-15, 30 min 1, 3, 5, 6 h	Hirnrinde	keine Ver-änderung	191

Untersuchte Verbindung	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	untersuchtes Gewebe	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
9 Adrenalin und Nor-adrenalin in den Speichern	Ratte	GKB Rö	650 R	24, 48 h	Gehirn	Verminderung	357
10 Adrenalin und Nor-adrenalin in den Speichern	Ratte	GKB Rö	850 R	12 - 96 h	Gehirn	Verminderung	331
11 Nor-adrenalin in den Speichern	Ratte	GKB Rö	1800 R	72 h	Gehirn	Verminderung (20%)	354
12 Dopa	Kanin- chen	GKB $^{60}\text{-}\gamma$	400 rd	24 h	Gehirn	Anstieg (150%)	277
13 Dopamin	Kanin- chen	GKB $^{60}\text{-}\gamma$	400 rd	24 h	Gehirn	Anstieg (370%)	277
14 Dihydroxy-Mandelsäure	Kanin- chen	GKB $^{60}\text{-}\gamma$	400 rd	24 h	Gehirn	Anstieg (920%)	277
15 Monoamin-oxidase	Ratte	GKB γ -Neutronen	20000 rd	4, 40, 180 min	Hirnrinde, Hippocampus, Kleinhirn	Verminderung	245

Tab. 3.8.: Ausscheidung biogener Amine im Harn

Untersuchte Verbindung	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Adrenalin, Noradrenalin, Tryptamin, Serotonin	Ratte	GKB R $\ddot{o}$	400, 600 R	1 - 24 d (Harnsammlung alle 24 h)	Anstieg	102
2 Adrenalin, Noradrenalin, Tryptamin, Serotonin	Ratte	GKB R $\ddot{o}$	800 R	1 - 9 d (Harnsammlung alle 24 h)	Anstieg	102
3 Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin			800 R	0 - 12 h (Harnsammlung alle 2 h)	Anstieg (ab 2. h p. irr.)	103
4 Noradrenalin	Mensch	Strahlenunfall		0 - 14 d (Messung alle 24 h)	Anstieg	127
5 Adrenalin	Mensch	Strahlenunfall			Anstieg (gering)	127
6 Noradrenalin	Ratte	Telecobalttherapie	2000 R	24, 48, 72 h	Anstieg (zwischen 48 u. 72 h)	45
7 Adrenalin	Ratte	Telecobalttherapie	2000 R	24, 48, 71 h	Anstieg (zwischen 24 u. 48 h)	45

Tab. 3.9.: Analgetika und Antalgetika

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
<u>Analgetika</u>							
1 Morphin	Maus	GKB Co ⁶⁰ - γ	500 R	8 d	analgetische Wirkung	+	12
2 Morphin	Maus	GKB Rö	200 R 400 R	3 h 1, 3 d	Schmerz-schwelle	Erniedrigung (Wirkungsverminderung)	185
3 Morphin	Maus	GKB Rö	200 R 400 R	6, 8 d	Schmerz-schwelle	Erhöhung (Wirkungsverstärkung)	185
4 Morphin	Maus	GKB Rö	200 R 400 R	13 d	Schmerz-schwelle	Normalisierung	185
5 Morphin	Ratte	GKB Rö	300, 450, 600 R	3, 6 d	DA ₅₀ (dosis analgetica)	Erniedrigung (180 min p.inj.)	337
6 Morphin	Ratte	GKB Rö	450 R 600 R	6 d	DA ₅₀ (dosis analgetica)	Erniedrigung (180 min p.inj.)	337

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
7 Morphin	Ratte	GKB Rö	600 R	6 d	Schmerz-schwelle	Erhöhung (Wirkungs-verstärkung)	337
8 Morphin	Ratte	GKB Rö	600 R	3, 6 d	atemde-pressive Wirkung	-	43
9 Morphin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
10 Pethidin	Maus	GKB $^{60}\text{Co}-\gamma$	500 R	8 d	analgeti-sche Wir-kung	+	12
11 Pethidin	Ratte	GKB Rö	600 R	3, 6 d	Wirkung auf die Bewe-gungskoordi-nation	+	204
12 Pethidin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
<u>Antalgetika</u>							
13 Amidopyrin	Ratte	GKB Rö	600 R	3, 6 d	Wirkung auf die Bewegungskoordination	+	204
14 Amidopyrin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
15 Na-Salicylat	Ratte	GKB Rö	300 R	1, 3, 6 d	Schmerzschwelle	o	338
16 Na-Salicylat	Ratte	GKB Rö	600 R	3 d	Schmerzschwelle	Erniedrigung (Wirkungsverminderung 240 min p. inj.)	338
17 Na-Salicylat	Ratte	GKB Rö	600 R	6 d	Schmerzschwelle	Erhöhung (Wirkungsverstärkung 60 min p. inj.)	338
18 Na-Salicylat	Ratte	GKB Rö	300 R 600 R	1, 6 d	fiebersenkende Wirkung	+	338
19 Na-Salicylat	Ratte	GKB Rö	300 R 600 R	3 d	fiebersenkende Wirkung	-	338

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
20 Na-Salicylat	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
21 Phenylbutazon	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105

Tab. 3.10.: Sympathomimetika (Adrenerge Agonisten)

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
1 Adrenalin Synephrin	Maus	GKB Rö	200 R	4 - 8 d	tonussen- kende Wir- kung (iso- lierter Dünndarm)	+	61
2 Adrenalin	Maus	GKB Rö	700 R	4, 7 d	tonussen- kende Wir- kung (iso- lierter Dünndarm)	+	208
3 Adrenalin Nor- adrenalin	Katze	Lokalbe- strahlung d. Membrana nictitans Rö	10000 R 40000 R	10 - 30 min.	Kontraktion der Membra- na nictitans	+	84, 10
4 Adrenalin	Katze	GKB Rö	700 R	2 h	Vasokon- striktion	+	58
5 Nor- adrenalin	Kanin- chen	Lokalbe- strahlung eines Löff- fels Rö	10000 R	3 - 72 h	Vasokon- striktion	-	118

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
6 Adrenalin	Kaninchen	1. GKB Rö	100 R	117 d	Vasokonstriktion d. zentralen Ohrvene	0	197
7 Adrenalin	Kaninchen	2. GKB nach der 1. GKB	200 R	98 d	Vasokonstriktion d. zentralen Ohrvene	verzögerter Wirkungseintritt, späteres Wirkungsmaximum	197
8 Adrenalin, Noradrenalin	Hund	GKB Rö	800 R	2, 3 d	blutdrucksteigernde Wirkung	+	262
9 Adrenalin, Noradrenalin, Tyramin	Ratte	GKB Rö	500 R 1000 R	0	blutdrucksteigernde Wirkung	+	44
10 Adrenalin, Noradrenalin, Tyramin	Ratte	GKB Rö	2000 R	0 - 45 min	blutdrucksteigernde Wirkung	-	44
11 Adrenalin, Noradrenalin, Tyramin	Ratte	GKB Rö	5000 R	24 h	blutdrucksteigernde Wirkung	0	44

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
12 Adrenalin	Ratte	GKB γ -Neutronen	700 R	6. 24, 48 h	blutdrucksteigernde Wirkung	Verkürzung der Wirkungskdauer	383
13 Adrenalin	Ratte	GKB γ -Neutronen	700 R	48 h	blutdrucksteigernde Wirkung	geringeres Wirkungsmaximum	383
14 Metaraminol Phenylephrin	Hund	GKB γ -Neutronen	5000 R 10000 R	0, 2, 3, d 0, 1, 2 d	Kreislaufstabilisation	o	69
15 Levarterenol	Hund	GKB γ -Neutronen	5000 R 10000 R	0, 2, 3, d 0, 1, 2 d	Kreislaufstabilisation	+ (gering)	69
16 Adrenalin	Maus	GKB Rö	180 R	4 - 8 d	Toxizität	o	59
17 Adrenalin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
18 Noradrenalin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
19 Synephrin	Maus	GKB Rö	180 R	4 - 8 d	Toxizität	o	59
20 Synephrin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
21 Pholedrin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
22 Etilefrin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
23 Hydroxy-phenyl-äthanolamin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
24 Isoprenalin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
25 Orciprenalin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
26 Prolintan	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
27 Bamethan	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
28 Prenylamin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
29 Methamphetamin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
30 Ephedrin	Maus	GKB Rö	180 R	4 - 8 d	Toxizität	+	59

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
31 Ephedrin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
<u>Vasokonstriktorische Peptide</u> ^{*)}							
32 Adiuretin	Ratte	GKB Rö	450 R	3 d	blutdruck- steigernde Wirkung	-	60
33 Adiuretin	Ratte	GKB Rö	450 R	3, 6 d	Vasokon- striktion	-	60
34 Hypertensin	Ratte	GKB Rö	450 R	3 d	blutdruck- steigernde Wirkung	-	60

^{*)} Adiuretin (Hypophysenhinterlappenhormon) und Hypertensin wurden auf Grund des untersuchten Kriteriums mit in Tabelle 3.10. aufgenommen

Tab. 3.11.: Parasympathomimetika (Acetylcholin-ähnliche Agonisten)

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Acetylcholin	Maus	GKB Rö	200 R	4 - 8 d	tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm)	-	61
2 Acetylcholin	Ratte	GKB Rö	1000 R	24. 48 h	tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm)	+	35
3 Acetylcholin	Ratte	GKB Rö	500 R 1000 R	1 - 3 d	tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm)	o	288
4 Pilocarpin	Maus	GKB Rö	700 R	4, 7 d	tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm)	+	208
5 Pilocarpin	Maus	GKB Rö	200 R	4 - 8 d	tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm)	o	61

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
6 Neostigmin	Maus	GKB Rö	200 R	4 - 8 d	tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm)	-	61
7 Acetylcholin	Ratte	GKB γ -Neutronen	700 R	6, 24, 48 h	blutdrucksenkende Wirkung	o	383
8 Acetylcholin	Hund	GKB Rö	800 R	2 - 3 d	blutdrucksenkende Wirkung	-	262
9 Acetylcholin	Ratte	GKB Rö	600 R	4 h	Potentialsenkung (Magen-schleimhaut)	o	361
10 Acetylcholin	Ratte	GKB Rö	600 R	170 h	Potentialsenkung (Magen-schleimhaut)	rascherer Wirkungseintritt	361
11 Acetylcholin	Hund	Lokalbestrahlung d. freipräparierten Nebenniere	200 - 1000 R	2 h	Sekretionsstimulierung von Catecholaminen in der Nebenniere	o	385

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
12 Acetylcholin	Hund	Lok. bestrahlung d. freipräparierten Nebenniere	2000 R 5000 R	2 h	Sekretionsstimulierung von Catecholaminen in der Nebenniere	-	385
13 Acetylcholin	Maus	GKB Rö	180 R	4 - 8 d	Toxizität	o	59
14 Acetylcholin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
15 Pilocarpin	Maus	GKB Rö	180 R	4 - 8 d	Toxizität	-	59
16 Carbachol	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
17 Neostigmin	Maus	GKB Rö	180 R	4 - 8 d	Toxizität	-	59
18 Neostigmin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
19 Nikotin	Maus	GKB Rö	200 R	4 - 8 d	antiperistaltische Wirkung (isolierter Dünndarm)	-	61
20 Nikotin	Maus	GKB Rö	180 R	4 - 8 d	Toxizität	-	59

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
21 BaCl_2	Maus	GKB Rö	700 R	4, 7 d	tonusstei- gernde Wirkung (isolierter Dünndarm)	o	208
22 BaCl_2	Meer- schwein- chen	GKB Rö	50, 200 R	3, 6 d	ED ₅₀ tonusstei- gernde Wirkung (isolierter Dünndarm; paraduodena- ler Abschnitt)	-	380
23 BaCl_2	Meer- schwein- chen	GKB Rö	450 R 600 R	3, 6 d	ED ₅₀ tonusstei- gernde Wirkung (isolierter Dünndarm; paraduodena- ler Abschnitt)	- (am 6. d p. irr. um Faktor 1000)	380
24 BaCl_2	Meer- schwein- chen	GKB Rö	50, 200 R	3, 6 d	ED ₅₀ tonussteigern- de Wirkung (isolierter Dünndarm; mittlerer Ab- schnitt)	-	380

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
25 BaCl ₂	Meerschweinchen	GKB Rö	50, 200, 450, 600 R	3, 6 d	ED ₅₀ tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm: Ileum)	o	380
26 BaCl ₂	Meerschweinchen	GKB Rö	450 R	6 d	ED ₅₀ tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm: para-duodenaler Abschnitt)	- (um Faktor 900)	381
27 BaCl ₂	Meerschweinchen	GKB Rö	450 R	6 d	ED ₅₀ tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm: mittlerer Abschnitt)	- (um Faktor 200)	381
28 BaCl ₂	Meerschweinchen	GKB Rö	450 R	6 d	ED ₅₀ tonussteigernde Wirkung (isolierter Dünndarm: Ileum)	o	381

Tab. 3.12.: Adrenerge Antagonisten

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
1 Tolazolin	Maus	GKB Rö	180 R	4 - 8 d	Toxizität	-	59
2 Tolazolin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
3 Thymoxyzylamin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
4 Azapetin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
5 Nethalid	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105

Tab. 3.13.: Acetylcholin-Antagonisten

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Atropin	Maus	GKB Rö	200 R	4 - 8 d	tonussenkende Wirkung (isolierter Dünndarm)	+	61
2 Atropin	Maus	GKB Rö	700 R	4, 7 d	tonussenkende Wirkung (isolierter Dünndarm)	-	208
3 Atropin	Meerschweinchen	GKB Rö	500 R	0 - 3 d	Kontraktion der circulären u. longitudinalen Muskelschicht (isolierter Ileumstreifen)	o	141
4 Methanthelin	Meerschweinchen	GKB Rö	500 R	0 - 3 d	Kontraktion der circulären u. longitudinalen Muskelschicht (isolierter Ileumstreifen)	o	141

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
5 Atropin	Maus	GKB Rö	180 R	4 - 8 d	Toxizität	+	59
6 Atropin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
7 Butyl- scopolamin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
8 Orphenadrin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
<u>Ganglien-, Rezeptorenblocker und Blocker der motorischen Endplatte</u>							
9 Hexa- methonium	Meer- schwein- chen	GKB Rö	500 R	0 - 3 d	Kontraktionen der circula- ren u. longitu- dinalen Muskel- schicht (isolier- ter Ileumstrei- fen)	o	141
10 Hexa- methonium	Maus	GKB Rö	200 R	4 - 8 d	antiperistalti- sche Wirkung (isolierter Dünndarm)	-	61

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
11 d-Tubocurarin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
12 Gallamin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
13 1-Benzyl-3-äthyl-6,7-dimethoxy-iso-quinolin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105

Tab. 3.14.: Herzwirksame Pharmaka

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
<u>Positiv inotrop wirksame Substanzen</u>							
1 CaCl_2	Ratte	GKB Rö	450 R	6, 9 d	ED ₅₀	Erhöhung	60
2 Strophantin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
<u>Negativ inotrop wirksame Substanzen</u>							
3 Procain	Kaninchen	Kopfbestrahlung Rö	1000 R	8 - 12 h	Minimaldosिस, die das Erscheinen hypersynchronisierter Wellen im EEG hervorruft	Erhöhung	2
4 Procain	Maus	GKB Rö	700 R	7 d	ED ₅₀	o	377

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
5 Procain	Ratte	GKB Rö	600 R	72 h	negativ chronotrope Wirkung (isoliertes, perfundiertes Herz)	+ (gering)	219
6 Procain	Ratte	GKB Rö	1000 R	72 h	negativ chronotrope Wirkung (isoliertes, perfundiertes Herz)	+	219
7 Procain	Ratte	GKB Rö	450 R	6, 9 d	antiarrhythmische Wirkung gegen- über CaCl_2	Wirkungs- umkehr (Verstär- kung der arrhythmischen Wirkung von CaCl_2)	60
8 Procain	Ratte	GKB Rö	450 R	15 d	antiarrhythmische Wirkung gegen- über CaCl_2	-	60
9 Procain	Maus	GKB Rö	700 R	7 d	Toxizität	o	377

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
10 Procain	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
11 Chinidin	Ratte	GKB Rö	450 R	6, 9 d	antiarrhyth- mische Wir- kung gegen- über CaCl_2	-	60
12 Chinidin	Ratte	GKB Rö	450 R	15 d	antiarrhyth- mische Wir- kung gegen- über CaCl_2	o	60
<u>Ökonomisierende Substanzen</u>							
13 Aminophyllin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
14 Dioxypropyl- theophyllin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
15 Dipyridamol	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105

Tab. 3.15.: Antidiabetika

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Insulin	Meerschweinchen	GKB γ -Neutronen	200 rd	0, 1, 9, 22, 60 d	blutzucker-senkende Wirkung	o	64
2 Insulin	Meerschweinchen	GKB γ -Neutronen	1000 rd 5000 rd	0	blutzucker-senkende Wirkung	o	64
3 Insulin	Meerschweinchen	GKB γ -Neutronen	1000 rd	1 d	blutzucker-senkende Wirkung	- (gering)	64
4 Tolbutamid	Meerschweinchen	GKB γ -Neutronen	200 rd	0, 1, 9, 22, 60 d	blutzucker-senkende Wirkung	o	64
5 Tolbutamid	Meerschweinchen	GKB γ -Neutronen	1000 rd	0	blutzucker-senkende Wirkung	- (gering)	64
6 Tolbutamid	Meerschweinchen	GKB γ -Neutronen	1000 rd	1 d	blutzucker-senkende Wirkung	o	64
7 Tolbutamid	Meerschweinchen	GKB γ -Neutronen	5000 rd	0	blutzucker-senkende Wirkung	-	64

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
8 Tolbutamid	Maus	GKB γ -Neutronen	500 rd 1000 rd	0,1, 6 d 0,1 d	Toxizität	o	67
9 Tolbutamid	Maus	GKB γ -Neutronen	10000 rd	0	Toxizität	+	67
10 Insulin	Ratte	GKB Rö	500 R	1 - 2 d	Aktivierung des Transfers von Creatin-1-Cl ₄ vom zirkulierenden Blut zum Skelettmuskel	o	192
<u>Alloxan (diabetogene Substanz)</u>							
11 Alloxan	Ratte	GKB γ -Neutronen	500 R	0 - 35 d	blutzuckersteigernde Wirkung	+	314
<u>Anhang: Bromthalein-Test</u>							
12 Bromthalein	Kaninchen	Lokalbestrahlung d. Leber Rö	500, 1000, 2000 R	0	exkretorische Leberfunktion	deutliche Verzögerung der exkretorischen Leberfunktion	24

Tab. 3.16.: Chemotherapeutika und Antibiotika

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Clemizol-Penicillin-G	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
2 Streptomycin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	-	105
3 Chloramphenicol	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
4 Erythromycin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
5 Kanamycin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
6 Tetracyclin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105
7 Isoniazid	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	+	105
8 Sulfamonomethoxin	Maus	GKB Rö	500 R	4 d	Toxizität	o	105

3.7. Zur Wirkung von ionis. Strahlen und Radiomimetika auf den Stoffwechsel von Pharmaka

Wirkungsänderungen von Pharmaka beim Säuger nach Einwirkung von ionisierenden Strahlen oder Radiomimetika können pharmakokinetisch und/oder pharmakodynamisch bedingt sein. Während pharmakodynamisch bedingte Wirkungsabweichungen in besonderem Maße von der Art des Wirkstoffes und dem jeweiligen Wirkungsmechanismus bestimmt werden, sind Einflüsse auf den Stoffwechsel der Pharmaka allgemeinerer Art. Auf sie soll daher im folgenden nochmals zusammenfassend eingegangen werden, wobei negative Befunde diesmal außer Betracht blieben.

Ein Überblick über die in den Tab. 3. 17 - 20 zusammengefaßten Ergebnisse zur Wirkung von ionis. Strahlen und Radiomimetika bzw. Cytostatika auf den Stoffwechsel von Pharmaka zeigt Einflüsse seitens der Resorption, Verteilung und Elimination. Art und Umfang der jeweils festgestellten Veränderungen sind allerdings heterogen und in besonderem Maße von den jeweiligen Versuchsbedingungen abhängig. In Abhängigkeit von der Art der Bestrahlung, der Art des Radiomimetikums, der Dosis, der Species, dem Testsystem und dem Versuchszeitpunkt können am gleichen Wirkstoff und unter Voraussetzung des gleichen Stoffwechselparameters unterschiedliche Einflüsse nachgewiesen werden.

3.7.1. Resorption

Der Gastrointestinaltrakt gehört zu den strahlenempfindlichsten Organen. Als Folge einer Schädigung der Mitosehemmung in den Lieberkühnschen Krypten nach Bestrahlung wird die Zellwanderung in die Spitzen der Darmzotten unterbrochen. Der Dauer des Reifezyklus des Darmepithels entsprechend hat der Darm von Säugetieren 3 - 7 Tage nach einer Strahlendosis im Bereich der DL_{50} seine Epithelzellen weitgehend verloren. Die daraus folgende Funktionseinbuße äußert sich u. a. in einer Resorptionshemmung aktiv transportierter Stoffe wie verschiedener Zucker (52, 71, 74, 77, 85, 92, 200, 284, 297, 334, 335), Elektrolyte (25, 57, 151, 152, 195, 297, 344, 391) und Aminosäuren (48).

Soweit sich die Resorption passiv transportierter Stoffe (dazu gehören die meisten Pharmaka und Gifte (15)) am bestrahlten Darmsegment an-

dert, ergaben sich Abweichungen in beiden Richtungen (Tab. 3. 17/1 - 10).

In vivo (Untersuchungen am intakten Tier) war die Resorption von Pharmaka nach Einwirkung von ionisierenden Strahlen beeinträchtigt. Von den möglichen Ursachen konnte insbesondere eine verzögerte Magenentleerung wahrscheinlich gemacht werden (135, 313). Einige Beispiele seien ausführlicher dargestellt: Sulfadiazin wurde bereits während des ersten Nachbestrahlungstages (GKB: 600 R) vermindert resorbiert. Die Resorptionshemmung verhielt sich am 3. und 6. Tag bereits wieder rückläufig (167).

Nach Art der Pharmaka, dem zeitlichen Auftreten der Resorptionshemmung, ihrem Ausbleiben bei intraduodenaler Applikation und Sulfadiazinbestimmungen im Mageninhalt konnte ursächlich nur die verzögerte Magenentleerung bei bestrahlten Tieren in Betracht gezogen werden. Auf den resorptionshemmenden Einfluß festen Futters im Magen sowie eines erhöhten Füllungszustandes war bereits in anderem Zusammenhang hingewiesen worden (95, 128, 149, 165, 166, 187, 336).

GROSSMANN und CHMELAR (135) konnten bei den mit 600 R total bestrahlten Ratten während der ersten Nachbestrahlungstage eine deutliche Retention des Mageninhalts feststellen. Eine Normalisierung war erst vom 6. Tag p. irr. an erkennbar. Auf Röntgenaufnahmen zeigte sich, daß der Magen bei unbestrahlten Kontrollen 5 Stunden nach der oralen BaSO_4 -Gabe entleert war, und daß sich das Kontrastmittel in den distalen Abschnitten des Intestinums befand. Dagegen war der Magen bei den bestrahlten Tieren zu diesem Zeitpunkt noch gefüllt. Die intestinale Bewegung des BaSO_4 verlangsamte sich für einige Minuten nach der Applikation; nach ca. einer Stunde war im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Motilitätszunahme zu beobachten.

Der Vergleich der Radioaktivität von Blut und Mageninhalt (60 Minuten nach peroraler Gabe von $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$) ergab folgendes:

Die Retention des Mageninhalts war gegenüber den Kontrollen bis zum 3. Tag p. irr. signifikant verstärkt, während die Radioaktivität des Bluts deutlich erniedrigt war.

SAGAN und LENGEMANN (313) bestätigten ebenfalls die verzögerte Magenentleerung nach Bestrahlung (800 R) von Ratten am Beispiel von Ce^{141} : Die Transportrate des Ce^{141} durch den Dünndarm war bei den bestrahlten Tieren wesentlich niedriger. 6 Stunden nach der oralen Appli-

kation von Radioceriums war der Magen der Kontrolltiere entleert, während der Magen der bestrahlten Tiere zum gleichen Zeitpunkt noch 32 % und nach 24 Stunden immer noch 9 % der Dosis enthielt.

Möglicherweise spielt die strahlenbedingte Verminderung der sekretorischen Funktionsleistung des Magens bei der verzögerten Magenentleerung p. irr. eine Rolle.

VAUGHAN et al. (362) beobachteten bei der Ratte (GKB: 600 oder 1200 R) 4 h p. irr. eine dosisabhängige Verminderung der Magensäuresekretion.

GROZA et al. (136) stellten in den ersten Stunden p. irr. (Ratten: 500 R) eine verminderte Magensaftmenge, in den folgenden 5 Tagen aber Werte fest, die wesentlich über der Norm lagen.

CAPOFERRO (38) konnte bei Meerschweinchen eine reduzierte Sekretionsleistung nach Lokalbestrahlung der Magenegend mit 1000 R nachweisen. Untersuchungszeitpunkt war hier jedoch erst der vierte Nachbestrahlungstag.

3.7.2. Metabolismus

Die Metabolisierung von Pharmaka blieb in der Mehrzahl der erfaßten Reaktionen auch nach Einwirkung von Röntgenstrahlen oder radiomimetisch bzw. cytostatisch wirksamen Verbindungen unbeeinflusst. Soweit es zu Veränderungen kam (Tab. 3.18), ergeben sich im wesentlichen folgende Feststellungen:

1 - 6 Tage nach GKB, Lokalbestrahlung der Leberregion oder Kopfbestrahlung der Ratte mit Dosen von 600 bis 10000 R war die Abbaugeschwindigkeit von Hexobarbital (Tab. 3.18/1, 2) oder Pethidin (Tab. 3.18/3, 4, 6 - 9) an Homogenaten oder Mikrosomen der Leber oder der isoliert perfundierten Leber vermindert. Auch Sulfanilamid wurde bei der einmalig und akut ganzkörperröntgenbestrahlten Ratte (Tab. 3.18/26, 27) langsamer abgebaut. Reaktionszunahmen ergaben sich, sobald die Demethylierung von Pethidin am Modell der isoliert perfundierten Rattenleber 6 Tage nach GKB (Tab. 3.18/5) oder die Demethylierung von Amidopyrin an Leberhomogenaten von Mäusen 1 - 3 sowie 7 Tage nach GKB untersucht wurde (Tab. 3.18/10, 12). Im übrigen zeigten sich auch hier Aktivitätshemmungen.

Durch einmalige Gabe hoher Dosen von Radiomimetika bzw. Cytostatika

wird der Arzneimittelmetabolismus offensichtlich gehemmt. Sowohl mit dem gleichen als auch mit gegensinnigem Effekt (Induktion des Arzneimittelmetabolismus) ist bei Langzeitbehandlung mit kleineren Dosen zu rechnen (Tab. 3.18/23 - 25).

3.7.3. Exkretion

Nur verhältnismäßig wenige Autoren berichten über Veränderungen der renalen Ausscheidung von Pharmaka unter dem Einfluß von ionisierenden Strahlen (Tab. 3.19). Die renale Ausscheidung von Thiopental, unverändertem Morphin und Natriumsalicylat, p-Hydroxyamphetamin sowie die Gesamtausscheidung von DL-Amphetamin-Sulfat waren während der ersten Tage nach Bestrahlung erhöht (Tab. 3.19/1, 2, 5, 8, 16).

Die unter vergleichbaren Bedingungen nachgewiesene Verminderung der renalen Ausscheidung des gebundenen bzw. des an Hippur- bzw. Glucuronsäure gekoppelten Anteils verweist auf eine strahleninduzierte Hemmung der Kopplungsreaktionen der Leber (Tab. 3.19/6, 7, 11, 13, 14, 15, 17).

3.7.4. Pharmakokinetik

Die Plasma- und Liquor-HWZ einiger Barbiturate waren 2 Std nach GKB von Affen mit 1.500 - 10.000 rd erhöht (Tab. 3.20/1 - 4).

Trotz beschleunigter renaler Ausscheidung und einer entsprechenden Verminderung der Thiopental-Konzentration im Blut ergab sich bei Ratten nach GKB eine größere Verweildauer der Substanz im Gehirn (Tab. 3.20). Durch die im Gefolge einer hochdosierten Kopfbestrahlung beider Ratten eintretenden Veränderungen wird der Eintritt von Barbituraten ins Gehirn offenbar begünstigt (Tab. 3.20/8 - 10). Auf strahlenbedingte Änderungen in der Verteilung von Morphin und Pethidin verweisen die zeitabhängig unterschiedlichen Konzentrationsänderungen der Verbindungen in Gehirn und Blut (Tab. 3.20/14 - 18). Die Konzentrationszunahme von Pethidin im Blut 1 - 6 d nach GKB von Ratten mit 600 R (Tab. 3.20/16, 17) könnte das Ergebnis verminderten Abbaues in der Leber sein (Tab. 3.18/3, 4, 6 - 9).

Tab. 3.17.: Resorption

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen- dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Lite- ratur
1 Thiamin	Ratte	GKB Rö	525 R	72 h - 17 d	intestinale Resorption (in situ)	Verminde- rung	75
2 Pyridoxin	Ratte	GKB Rö	525 R	1 - 7 d 10 - 17 d	intestinale Resorption (in situ)	Verminde- rung (max. Effekt am 3. d. p. irr.)	76
3 Ethionamid	Ratte	GKB ^{60}Co - γ	700, 800 R	2, 4, 6 d	intestinale Resorption (isolierter Darm)	Steigerung	220
4 Acetylsali- cylsäure	Ratte	GKB ^{60}Co - γ	700, 800 R	2, 4, 6 d	intestinale Resorption (isolierter Darm)	Steigerung	220
5 Mecamylamin	Ratte	GKB ^{60}Co - γ	700, 800 R	2, 4, 6 d	intestinale Resorption (isolierter Darm)	Verminde- rung (gering)	220
6 Butylscopola- min	Ratte	GKB ^{60}Co - γ	750 R	3, 6 d	intestinale Resorption (isolierter Darm)	vollständige Blockierung	221

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
7 Phenobarbital	Ratte	GKB Co ⁶⁰ - γ	750 R	6 d	intestinale Resorption (isolierter Darm)	Verminderung	221
8 Diphenylhydantoin	Ratte	GKB Co ⁶⁰ - γ	750 R	6 d	intestinale Resorption (isolierter Darm)	Verminderung	221
9 Eisen	Ratte	Lokalbestrahlung des nach außen verlagerten Darmes	2000 R	2, 4 d	intestinale Resorption (in situ)	Steigerung	78
10 Eisen	Kaninchen	GKB Cs ¹³⁷ - γ	800 R 1600 R	1, 4, 7, 13 d	intestinale Resorption (in situ)	Verminderung	339
11 Folsäure	Ratte	GKB Rö	700 R	24 h	Resorption (in vivo)	vollständige Blockierung	174
12 Sulfadiazin	Maus	GKB Rö	600 R	2, 6, 24 h	Resorption (in vivo)	Verminderung	167
13 Sulfadiazin	Maus	GKB Rö	600 R	1, 3, 6 d	Resorption (in vivo)	Verminderung (geringer)	167

Tab. 3.13.: Metabolismus

Substrat	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Hexobarbital	Ratte	Kopfbestrahlung	1000 R	72 h	Hexobarbitalabbauendes Enzymsystem	Hemmung	255
2 Hexobarbital	Ratte	Lokalbestrahlung der Leberregion Rö	750 R	5 d	Hexobarbitalabbauendes Enzymsystem	Hemmung	387, 388
3 Pethidin	Ratte	GKB Rö	600 R	1 - 6 d	Abbaugeschwindigkeit von Pethidin (Leberhomogenat)	progressive Abnahme (Maximaleffekt 4. d p. irr)	133
4 Pethidin	Ratte	GKB Rö	600 R	1 - 6 d	Abbaugeschwindigkeit von Pethidin (Leberperfusion)	Verminderung	133
5 Pethidin	Ratte	GKB Rö	600 R	3, 6 d	Demethylierungsrate (Leberperfusion)	Zunahme (bes. am 6. d p. irr.)	204
6 Pethidin	Ratte	GKB Rö	600 R	4, 5 d	Demethylierungsrate (Mikrosomenfraktion)	Verminderung	202

Substrat	Species	Art der Bestrahlung	Strahlendosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
7 Pethidin	Ratte	GKB Rö	800 R	1 - 5 d	Demethylierungsrate (Mikrosomenfraktion)	Verminderung	202
8 Pethidin	Ratte	GKB Rö	1000 R	1 - 3 d	Demethylierungsrate (Mikrosomenfraktion)	Verminderung	202
9 Pethidin	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	1000 R	2, 3 d	Demethylierungsrate (Mikrosomenfraktion)	Verminderung	203
10 Amidopyrin	Maus	GKB ^{137}Cs - γ -Quelle	950 R	1 - 3 d	Amidopyrin-N-De-methylierungs-Aktivität	Zunahme (um 34%)	326
11 Amidopyrin	Maus	GKB ^{137}Cs - γ -Quelle	950 R	5 d	Amidopyrin-N-De-methylierungs-Aktivität	Verminderung (um 50%)	326
12 Amidopyrin	Maus	GKB ^{137}Cs - γ -Quelle	950 R	7 d	Amidopyrin-N-De-methylierungs-Aktivität	geringe Zunahme	326
13 Amidopyrin	Maus	GKB ^{137}Cs - γ -Quelle	950 R	13 d	Amidopyrin-N-De-methylierungs-Aktivität	Verminderung (um 70%)	326
14 Amidopyrin	Maus	in-vitro-Bestrahlung Elektronen- od. γ -Strahlen	5000 R 100 000 rd	0	Amidopyrin-N-De-methylierungs-Aktivität	Verminderung	375

Substrat	Species	Art des Radiometikums	Dosis (mg/kg)	Zeit p. inj.	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
15 Amidopyrin	Ratte	Cytoxan	150	0-21 d	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Verminderung Beginn: innerhalb 24 h p. inj., max. Effekt: 7. d p. inj. anschließend Erholungstendenz	341
16 Amidopyrin	Ratte	HN ₂	1, 25	0-21 d	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Verminderung Beginn: innerhalb 24 h p. inj., max. Effekt: 10. d p. inj., anschließend Erholungstendenz	341
17 Amidopyrin	Ratte	Vercyte	40	0-21 d	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Verminderung Beginn: innerhalb 70 h p. inj., max. Effekt: 10. d p. inj., anschließend Erholungstendenz	341

Substrat	Species	Art des Radiometikums	Dosis (mg/kg)	Zeit p. inj.	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
18 Amidopyrin	Ratte	Cyclophosphamid	100,0	7, 14 d	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Verminderung	80
19 Amidopyrin	Ratte	HN ₂	1,0	7 d	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Verminderung	80
20 Amidopyrin	Ratte	5-Fluorouracil	120,0	7 d	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Verminderung	80
21 Amidopyrin	Ratte	Methotrexat	4,0	7 d	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Verminderung	80
22 Amidopyrin	Ratte	6-Mercaptopurin	300,0	7 d	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Verminderung	80
23 Amidopyrin	Ratte	Chloromethin	2x wöchentlich über 8 Wo. 14,0	0	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Zunahme	350
24 Amidopyrin	Ratte	Trichloromethin	2x wöchentlich über 8 Wo. 0,05	0	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Zunahme	350
25 Amidopyrin	Ratte	6-Mercaptopurin	2x wöchentlich über 8 Wo. 7,5	0	Amidopyrin-N-Demethylierungs-Aktivität	Verminderung	350

Substrat	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
26 Sulfanilamid	Ratte	GKB Rö	450 R	1, 3 d	Acetylierungsfähigkeit der Leber	Verminderung (bes. am 3. d p. irr.)	145
27 Sulfanilamid	Ratte	GKB Rö	450 R 750 R	6-12 h, - 30 d	Acetylierungsfähigkeit der Leber	Verminderung	139

Tab. 3.19.: Exkretion

	Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1	Thiopental	Ratte	GKB Rö	600 R	3, 6 d	renale Ausscheidung	Zunahme	132
2	DL-Amphetamin-Sulfat	Ratte	GKB Rö	708 R	2, 11, 21 d	Totalausscheidung im 24- + 48-h-Harn	Zunahme	267
3	DL-Amphetamin-Sulfat	Ratte	GKB Rö	708 R	7 d	Totalausscheidung im 24- + 48-h-Harn	Verminderung	267
4	DL-Amphetamin-Sulfat	Ratte	GKB Rö	708 R	2, 7, 11 d	unverändertes Amphetamin im 24-h-Harn	Verminderung	267
5	DL-Amphetamin-Sulfat	Ratte	GKB Rö	708 R	2, 11, 21 d	p-Hydroxyamphetamin im 24-h-Harn	Zunahme	267
6	DL-Amphetamin-Sulfat	Ratte	GKB Rö	708 R	2, 7, 11 d	Hippur- und Benzoesäure im 24-h-Harn	Verminderung	267
7	Na-Benzoeat	Ratte	GKB Rö	600 R	3 - 7 d	renale Hippuratausscheidung	Verminderung	142

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
8 Morphin	Ratte	GKB Rö	300 R 600 R	3 d	unverändertes Morphin im Harn	Zunahme	337
9 Morphin	Ratte	GKB Rö	300 R 600 R	6 d	unverändertes Morphin im Harn	Zunahme (gering)	337
10 Morphin	Ratte	GKB Rö	300 R	6 d	unverändertes Morphin im Harn	Verminderung	337
11 Morphin	Ratte	GKB Rö	300 R 600 R	3, 6 d	gebundenes Morphin im Harn	Verminderung	337
12 Pethidin	Ratte	GKB Rö	600 R	1 - 6 d	renale Ausscheidung	Verminderung	133
13 Naphtalin	Ratte	GKB Co ⁶⁰ - γ -Strahlen	1000 R	3, 4 d	renale Glucuronidausscheidung	Verminderung	47
14 Na-Benzozat Resorcinol	Ratte	GKB Rö	600 R	3 - 7 d	renale Glucuronidausscheidung	Verminderung	142
15 NAPAP N-acetyl- para-amino- phenol	Kanin- chen	Tiefenbe- strahlung d. Leber Rö	fraktio- niert 20x300 R	24h, 8 d	Glucuronid- clearance	Verminderung	23

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
16 Na-Salicylat	Ratte	GKB RÖ	600 R	6 d	unverändertes Na-Salicylat im Harn	Zunahme	338
17 Na-Salicylat	Ratte	GKB RÖ	300 R 600 R	3, 6 d	gebundenes Na-Salicylat im Harn	Verminderung	338

Tab. 3.20.: Pharmakokinetik

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
1 Barbital	Affe	GKB Rö	1500 rd	2 h	Plasma-HWZ	Verlängerung	68
2 Pento-barbital	Affe	GKB Rö	5000 rd	2 h	Plasma-HWZ	Verlängerung	68
3 Hexo-barbital	Affe	GKB Rö	10000 rd	2 h	Plasma-HWZ	Verlängerung	68
4 Pento-barbital	Affe	GKB Rö	5000 rd	2 h	Liquor-HWZ	Verlängerung	68
5 Thio-pental	Ratte	GKB Rö	600 R	3, 6 d	Konzentration im Blut	Verminderung	132
6 Thio-pental	Ratte	GKB Rö	600 R	3, 6 d	Konzentration im Gehirn	längeres Verbleiben	132
7 Hexobarbital	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	10000 R	72 h	Konzentration im Gehirn zum Zeitpunkt des Erwachens	Verminderung	257
8 Thio-pental	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	10000 R	72 h	Zeitpunkt des Eintritts der Barbiturate im Gehirn	rascherer Eintritt	257

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
9 Pento-barbital	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	10000 R	72 h	Zeitpunkt des Eintritts der Barbiturate ins Gehirn	rascherer Eintritt	257
10 Hexo-barbital	Ratte	Kopfbestrahlung Rö	10000 R	72 R	Zeitpunkt des Eintritts der Barbiturate ins Gehirn	rascherer Eintritt	257
Wirkstoff	Species	Art des Radionuklids	Dosis mg/kg	Zeit p. inj.	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
11 Pento-barbital	Ratte	Cyclophosphamid	120	7 d	Konzentration im Blut und im Gehirn	Zunahme	79

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
12 Chlorpromazin	Ratte	GKB γ-Strahlen	300 R	9 d	Konzentration im Blut und im Gehirn	Zunahme	282
13 Chlorpromazin	Ratte	GKB γ-Strahlen	300 R	9 d	Penetration ins Hirngewebe	Zunahme	282
14 Morphin	Ratte	GKB Rö	450 R 600 R	6 d	Konzentration im Gehirn 30 u. 60 min p. inj.	Verminderung	337
15 Morphin	Ratte	GKB Rö	450 R 600 R	6 d	Konzentration im Gehirn 120 u. 240 min p. inj.	Zunahme	337
16 Pethidin	Ratte	GKB Rö	600 R	1 - 6 d	Konzentration im Blut bis zu 30 min p. inj.	Zunahme (Maximum am 6. d)	133
17 Pethidin	Ratte	GKB Rö	600 R	1 - 6 d	Konzentration im Blut (5 min p. inj.)	Zunahme	204
18 Pethidin	Ratte	GKB Rö	600 R	3, 6 d	Konzentration im Gehirn (bis zu 30 min p. inj.)	Verminderung	133

Wirkstoff	Species	Art der Bestrahlung	Strahlen-dosis	Zeit nach Bestrahlung	Kriterium	Ergebnis und Bemerkungen	Literatur
19 Na-Salicylat	Ratte	GKB Rö	300 R	6 d	Konzentration im Gehirn (bis 60 min p.inj.)	Zunahme (gering)	338
20 Na-Salicylat	Ratte	GKB Rö	600 R	6 d	Konzentration im Gehirn (bis 60 min p.inj.)	Zunahme	338
21 Na-Salicylat	Ratte	GKB Rö	600 R	6 d	Konzentration im Gehirn (240 min p.inj.)	Verminderung	338

4. MATERIAL und METHODIK

4.1. Reagentien und Tiermaterial

4.1.1. Reagentien

1. Evipan[®]-Natrium (BAYER)
2. Isoamylalkohol, p. a., MERCK Nr. 975
3. Kaliumhydrogenphosphat krist. reinst,
(prim. Kaliumphosphat) MERCK Nr. 4871
4. Natriumchlorid, krist., p. a., MERCK Nr. 6404
5. di-Natriumhydrogenphosphat-2-hydrat
(sek. Natriumphosphat) MERCK Nr. 6580
6. Natriumhydroxid Plätzchen, reinst p. a., MERCK
Nr. 6498
7. Petroläther (zur Vergällung), MERCK Nr. 1769
8. 2,4,6,-Triäthylenimino-1,3,5,-Triazin, Triethylene
melamine substance* (TEM), LEDERLE LABORATORIES
Division, New York, Nr. 2705 J 7539

4.1.2. Tiermaterial

Die Untersuchungen erfolgten an ca 580, 20 - 25 g schweren männlichen Albinomäusen vom Stamm NMRI (Versuchstierzucht WIGA; W. GASSNER, Sulzfeld).

4.1.3. Fütterung der Versuchstiere

Die Mäuse erhielten vor und während der Versuche Altromin[®]-Preßfutter (Altrotge-Kraftfutter GmbH, Lage/Lippe) und Wasser ad libitum.

* Für die Überlassung des Präparats sei an dieser Stelle der L. L. Div. - Cyanamid GmbH recht herzlich gedankt.

4.1.4. Behandlung der Tiere

4.1.4.1. Bestrahlung

Die Ganzkörperbestrahlung (GKB) von jeweils 4 - 8 Mäusen erfolgte in einem oben offenen, zylindrischen Glasgefäß (Durchmesser: 20 cm) mit dem Kristalloflex 4 der Fa. SIEMENS und HALSKE.

Technische Daten:

Röhrenspannung	60 kV
Stromstärke	30 mA
HWS (Halbwertschicht)	0,16 mm Cu
Filterung	0,16 mm Cu
Focus-Objekt-Abstand	20 cm
Oberflächendosisleistung	70 R/min

Die verabfolgten Strahlendosen betrugen je nach Fragestellung im akuten Versuch 350 - 2100 R und im chronischen Versuch 70 - 280 R. Die Kontrolltiere wurden entsprechend scheinbestrahlt.

4.1.4.2. Applikation von Triäthylenmelamin[®] (TEM)

TEM (4.1.1.8.) wurde stets frisch in physiol. NaCl-Lösung (1.1.4.) gelöst (im akuten Versuch 0,1 %ig, im chronischen Versuch 0,01 %ig und unmittelbar anschließend in Dosen von 4 - 16 mg/kg Körpergewicht (K.-Gew.) im akuten und in Dosen von 0,25 - 2,0 mg/kg K.-Gew. im chronischen Versuch i. v. injiziert. Die Kontrolltiere erhielten physiol. NaCl-Lösung i. v..

4.1.4.3. Applikation von Hexobarbital-Na

Hexobarbital (4.1.1.1.) wurde gleichfalls in physiol. NaCl-Lösung gelöst und in Dosen von 100 - 140 mg/kg K.-Gew. i. p. injiziert. Die Lösungen (0,5 %ig) wurden vor Gebrauch stets frisch hergestellt.

4.1.5. Haltung der Tiere während der Versuche

Die Mäuse wurden in Makrolonkäfigen (37 x 21 x 15) bei Zimmertempera-

tur gehalten.

In einigen Versuchen wurden die Versuchs- und Kontrolltiere unmittelbar nach GKB bzw. Behandlung mit TEM nüchtern gesetzt (s. dazu Anmerkung in den Legenden zu Tabb. 5, 1 - 7).

4.2. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung bzw. TEM auf die hypnotische Wirkung von Hexobarbital bei der Maus

4.2.1. Prinzip

Die hypnotische Wirkung von Hexobarbital wurde an Hand der Schlafzeitmessung (210) bei bestrahlten bzw. TEM-behandelten Tieren und Kontrollen geprüft.

4.2.2. Ausführung

In verschiedenen Zeitabständen nach GKB bzw. Gabe von TEM wurden 100 mg Hexobarbital-Na pro kg K.-Gew. i. p. verabreicht.

Als Schlafzeit wurde die Zeitspanne zwischen Verlust und Rückkehr der Stellreflexe bestimmt. Die Rückkehr der Stellreflexe wird als gegeben angesehen, wenn eine Maus sich innerhalb von einer Minute dreimal allein aus der Rückenlage aufrichtet (210).

Bei Mäusen schwankt die Dauer der Barbituratschlafzeit von Tag zu Tag erheblich (296, 158), auch wenn die Versuche unter den gleichen Voraussetzungen, wie Berücksichtigung der circadianen Periodik (293) und einer konstanten Umgebungstemperatur (292, 190, 108, 379) vorgenommen werden. Deshalb wurden die Versuchsgruppen ausschließlich mit Tageskontrollen verglichen.

4.2.3. Statistische Auswertung

Die Unterschiede der Schlafzeitdauer zwischen Versuchs- und Kontrolltieren wurden mit Hilfe des U-Tests nach MANN und WHITNEY auf ihre Signifikanz geprüft (l.c. 369, p. 519).

4.3. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung bzw. TEM auf die Hexobarbitalkonzentration im Gehirn der Maus

4.3.1. Prinzip

Die Hexobarbitalkonzentration des Gehirns wurde in Anlehnung an die Methodik von BRODIE et al. (28), REMMER (294, 296) und WINNE (379) gemessen:

Hexobarbital wird dabei zunächst aus dem Hirnhomogenat in die organische Phase (Petroläther) extrahiert und anschließend mittels eines stark alkalischen Puffers in die wäßrige Phase rückextrahiert. Die Hexobarbitalkonzentration wird daraufhin bei 244 nm photometrisch bestimmt.

4.3.2. Lösungen

1. Saurer Phosphatpuffer, pH 5,5 (294) Homogenisationsmedium

100 ml einer 0,5 M Lösung von Kaliumhydrogenphosphat (4.1.1.3.) wurden mit 20 g NaCl versetzt. Anschließend wurde eine 0,5 M Lösung des di-Natriumhydrogenphosphat-2-hydrat (4.1.1.5.) bis zur Einstellung eines pH-Werts von 5,5 zugegeben.

2. Alkalischer Phosphatpuffer, pH 11 (28)

Di-Natriumhydrogenphosphat-2-hydrat (1.1.5.) wurde in einer 0,8 M Konzentration gelöst. Der pH-Wert dieser Lösung wurde mit 10 n Natronlauge (4.1.1.6.) auf 11 eingestellt.

3. Petroläther-Isoamylalkohol

Dem Petroläther (4.1.1.7.) wurde Isoamylalkohol (4.1.1.2.) entsprechend einer Endkonzentration von 1,5 % zugesetzt.

4.3.3. Ausführung

8, 16, 24 und 32 min nach i. p. Injektion von Hexobarbital (140 mg/kg K.-Gew.) wurden die Mäuse dekapitiert und entblutet. Das Gehirn wurde

isoliert, gewogen und - wenn nicht sofort verarbeitet - eingefroren (-15°C).

Unter Kühlung wurde jedes Gehirn einzeln in Pufferlösung (Phosphatpuffer (4.3.2.1.), pH 5,5) (1:10 G/V) 1 min bei 1300 U/min mit dem Homogenisator nach POTTER-ELVEHJEM (Homogenisator POTTERS der Fa. BRAUN, Apparatebau, Melsungen) homogenisiert. Hexobarbital wurde anschließend in einem verschließbaren Schüttelgefäß mit 25 ml Petroläther-Isoamylalkohol unter 30minütigem Schütteln aus dem Homogenat extrahiert. Nach Phasentrennung durch Zentrifugieren (10 min bei 6000 U/min; Laborzentrifuge Junior II der Fa. CHRIST, Osterode) wurden 20 ml der organischen Phase abpipettiert und unter 15minütigem Schütteln in 2,5 ml des alkalischen Phosphatpuffers (pH 11) überführt. Nacherneutem Zentrifugieren wurde die wäßrige Phase bei 244 nm (Absorptionsmaximum) gegen den Puffer photometriert (Spektralphotometer PMQ II der Fa. C. ZEISS, Oberkochen). Von der gemessenen Extinktion wurde der Reagentien-Leerwert (0,5 ml Aq. dest. + 3,5 ml pH-5,5-Phosphatpuffer + 25 ml Petroläther-Isoamylalkohol) abgezogen, da Verunreinigungen aus dem Petroläther die Absorption erhöhen können (294).

Das beschriebene Verfahren ist spezifisch für Hexobarbital; Abbauprodukte werden nicht erfaßt (53).

4.3.4. Bestimmung der Hexobarbitalkonzentration

Von einer Hexobarbitalstandardlösung ($60\text{ }\mu\text{g/ml}$ in pH-11-Phosphatpuffer) wurden 5 Verdünnungsreihen mit jeweils 5 Konzentrationen hergestellt und die dazugehörigen Extinktionen zur Erstellung eines Eichstandards verwertet. Zur Ermittlung der Eichkurve wurden Hirnhomogenate mit entsprechenden Hexobarbital-Zusätzen untersucht.

4.3.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte anhand der Kovarianzanalyse (l.c. 369, p 403; l.c. 109).

Darüber hinaus wurde der Wertepaar-Vergleich mit dem t-Test modifiziert angewandt.

5. ERGEBNISSE

5.1. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung bzw. TEM auf die hypnotische Wirkung von Hexobarbital bei der Maus

5.1.1. Zur Methodik

Für Wertereihen von kleinem Umfang gilt an Stelle der Normalverteilung die sog. "t-Verteilung nach STUDENT". Der Differenzvergleich von zwei Mittelwerten erfolgt dementsprechend mit dem t-Test, der jedoch normalverteilte Grundgesamtheit und Gleichheit der Varianzen voraussetzt (l. c. 148, p 94, 165; l. c. 107).

Nach RÜMKE und BOUT (312) zeigt aber die Dauer der Hexobarbitalnarkose eine Verteilung, die nicht oder nur mäßig gut mit einer Normalverteilung übereinstimmt. Sie fanden, daß der Logarithmus der Narkosedauer einer Normalverteilung besser entspricht. WINNE (379) gelangte in einem Versuch an 120 Mäusen zum gleichen Ergebnis.

An Hand eigener Untersuchungen an 92 männlichen Mäusen wurde der Verteilungstyp graphisch überprüft.

Auf Wahrscheinlichkeitspapier werden Summenprozentkurven von Normalverteilungen zu Geraden gestreckt (l. c. 42, p 167). Es zeigte sich, daß sich die Summenprozentkurve (Abb. 5.2) nach einer Logarithmierung der Schlafzeitmeßwerte zwar gegenüber der jener nicht transformierter Meßwerte (Abb. 5.1) symmetrierte, sich im Wahrscheinlichkeitsnetz jedoch keine Gerade ergab (Abb. 5.4). Folglich konnte nicht auf eine lognormale Verteilung des Beobachtungsmaterials geschlossen werden.

Aus numerischen Schlafzeitwerten abgeleitet, stellt sich die Summenprozentkurve im Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 5.3) ebenfalls nicht als Gerade dar. Vielmehr deutet ihr Verlauf auf eine Häufigkeitsverteilung mit negativem Exzeß hin (l. c. 42, p 170). Der t-Test wurzelt jedoch in der Normalverteilung. Er liefert folglich nur dann richtige Ergebnisse, wenn die Voraussetzung, daß alle Stichproben hinsichtlich des beobachteten Merkmals aus normalverteilten Grundgesamtheiten entstammen, erfüllt ist (107).

Unter diesen Umständen ist die Anwendung des t-Tests weder mit numerischen Meßwerten noch nach logarithmischer Transformation der Schlaf-

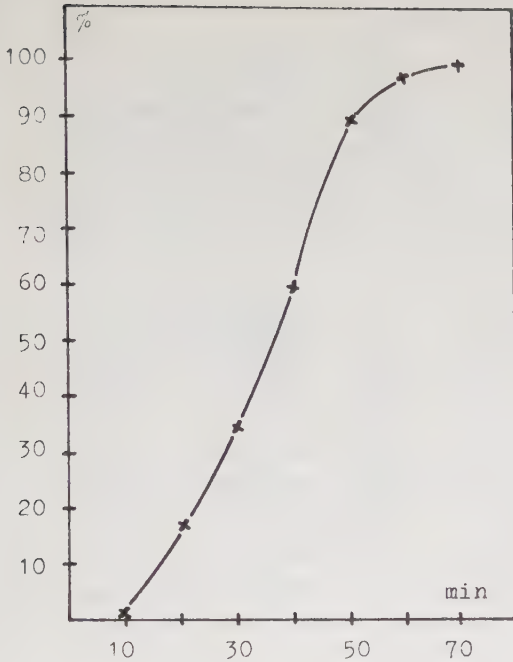


Abb. 5.1:

Summenprozentkurve der Häufigkeitsverteilung der Schlafzeit von Mäusen nach 100 mg/kg K.-Gew.

Abszisse:

Hexobarbitalschlafzeit; obere Klassengrenzen

Ordinate:

Kumulierte Häufigkeiten

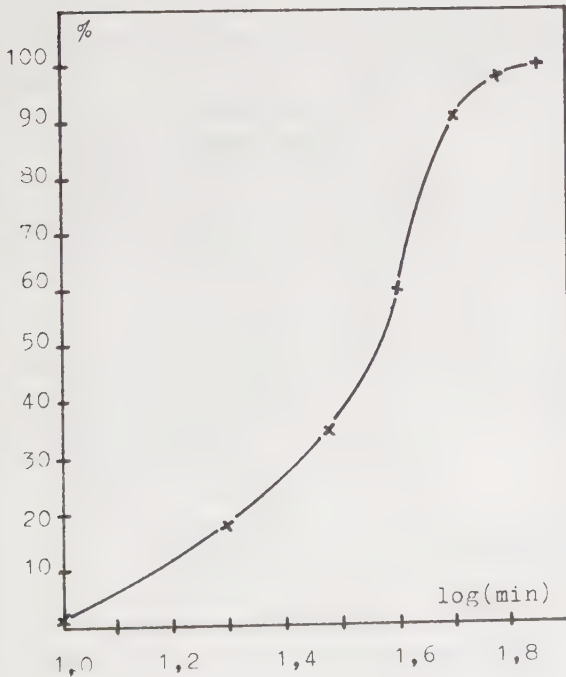


Abb. 5.2:

Summenprozentkurve der Häufigkeitsverteilung der Schlafzeit von Mäusen nach 100 mg/kg K.-Gew.

Abszisse:

Logarithmus der Hexobarbitalschlafzeit; obere Klassengrenzen

Ordinate:

Kumulierte Häufigkeiten

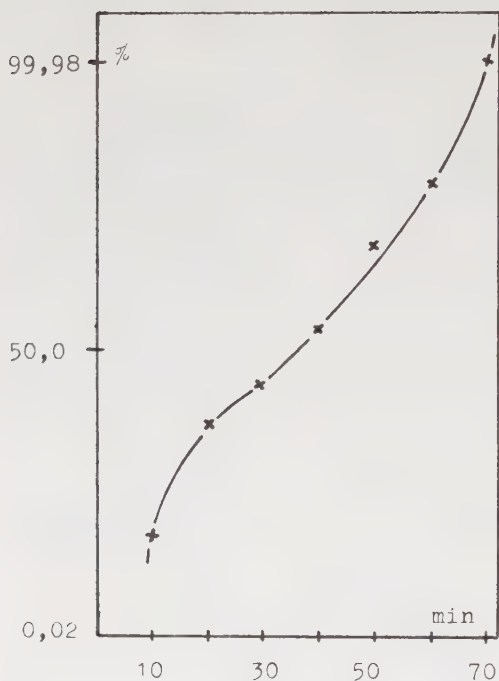


Abb. 5.3:

Summenprozentkurve der Häufigkeitsverteilung der Schlafzeit von Mäusen nach 100 mg/kg K.-Gew.

Abszisse:

Hexobarbitalschlafzeit; obere Klassengrenzen

Ordinate:

Kumulierte Häufigkeiten
Hazen-Skala im Wahrscheinlichkeitsnetz

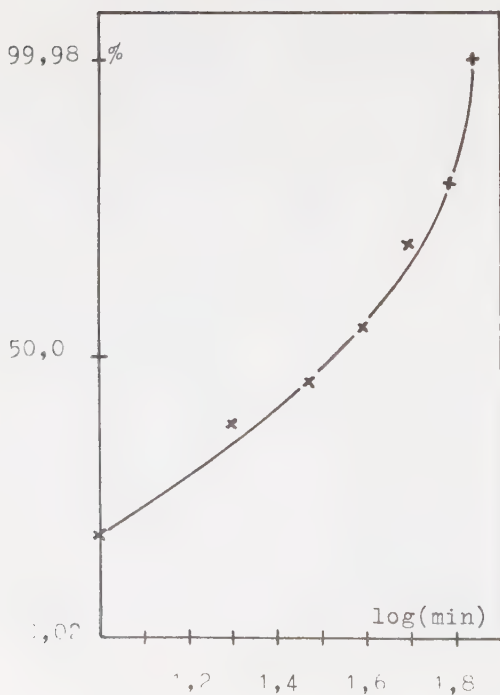


Abb. 5.4:

Summenprozentkurve der Häufigkeitsverteilung der Schlafzeit von Mäusen nach 100 mg/kg K.-Gew.

Abszisse:

Logarithmus der Hexobarbitalschlafzeit; obere Klassengrenzen

Ordinate:

Kumulierte Häufigkeiten
Hazen-Skala im Wahrscheinlichkeitsnetz

zeitwerte gerechtfertigt.

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde deshalb der im Gegensatz zum t-Test parameterfreie U-Test von MANN und WHITNEY herangezogen (l. c. 369, p 519).

Es handelt sich hierbei um einen Rangtest. Die zugrundegelegte Irrtumswahrscheinlichkeit (p) wird jeweils in den Tabellen (5. 1 - 7) angegeben.

Zum Differenzvergleich von Versuchs- und Kontrollgruppe wird in den Tabellen (5. 1 - 7) der Medianwert (M) angegeben. Auf die Angabe des arithmetischen Mittels ($\bar{x}$) mit Standardabweichung (s_x) und mittlerem Fehler ($s_{\bar{x}}$) soll jedoch nicht verzichtet werden, da nur diese Größen eine Aussage über das Ausmaß der Streuung erlauben. Zudem läßt der Vergleich von arithmetischem Mittel und Medianwert Schlußfolgerungen hinsichtlich der Verteilung zu. Im Falle der Normalverteilung ergeben sich hierbei identische Zahlenwerte. Je "schiefer" jedoch eine Verteilung ist, um so größer sind die Unterschiede zwischen Median- und Mittelwert (l. c. 148, p 57).

5. 1. 2. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung auf die hypnotische Wirkung von Hexobarbital bei der Maus

5. 1. 2. 1. Akuter Versuch

5.1.2.1.1. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen 24 h nach GKB in Abhängigkeit von der Strahlendosis

Durch GKB von Mäusen mit Dosen von 700 R, 1400 R und 2100 R wurde die Hexobarbitalschlafzeit gegenüber den Kontrollgruppen signifikant verkürzt (Tab. 5. 1). Der Umfang der Schlafzeitverkürzung war im unteren und mittleren Dosisbereich (700, 1400 R) am deutlichsten und bei höheren Dosen (2100 R) geringer.

5.1.2.1.2. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen nach GKB mit 1400 R in Abhängigkeit vom Versuchszeitpunkt

Wurde die Schlafzeit von Mäusen unmittelbar sowie 12, 24 und 36 h nach GKB mit 1400 R gemessen, zeigte sich eine signifikante Abnahme der

Schlafdauer nur 12 und 24 h p. irr. (Tab. 5.2).

5.1.2.1.3. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen während GKB

Die Versuchsgruppen wurden nach Verlust der Stellreflexe mit 350 bzw. 700 R bestrahlt. Bei der niedrigeren Strahlendosis traten zwischen der bestrahlten und scheinbestrahlten Gruppe keine signifikanten Unterschiede in der Schlafzeitdauer auf. Nach Bestrahlung mit 700 R hingegen, ließ sich eine signifikante Schlafzeitverkürzung feststellen (Tab. 5.3).

5.1.2.2. Chronischer Versuch

Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen nach mehrmaliger GKB

Vier Gruppen von Mäusen erhielten an 4 aufeinander folgenden Tagen täglich eine Strahlendosis von 70 R (Gruppe I), 140 R (Gruppe II), 210 R (Gruppe III) oder 280 R (Gruppe IV). Die Schlafzeit wurde 24 h nach der letzten Bestrahlung gemessen.

Bei Gruppe I und II zeigte sich zwar eine Schlafzeitverkürzung; der Unterschied zur Kontrollgruppe war jedoch nicht signifikant. Bei den beiden anderen Gruppen war jeweils eine signifikante Schlafzeitverkürzung zu beobachten (Tab. 5.4).

Tab. 5.1.1: Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen 24 h nach GKB mit 700 - 2100 R Futterentzug unmittelbar nach Versuchsbeginn

V: Versuchsgruppe, K: Kontrollgruppe, M: Medianwert, $\bar{x}$: Mittelwert, s_x : Standardabweichung, $s_{\bar{x}}$: mittlerer Fehler, U: U-Wert (MANN u. WHITNEY), p: Irrtumswahrscheinlichkeit, n.s.: nicht signifikant

Strahlendosis (R)	Gruppe	n	Schlafzeit (min)		s_x	$s_{\bar{x}}$	U	p	Schlafzeit
			M	$\bar{x}$					
700	V	11	28,5	28,36	10,84	3,27	6	< 0,001	-
	K	8	59,5	55,38	13,69	4,84			
1400	V	11	26	26	3,96	1,19	1	< 0,001	-
	K	8	59,5	55,38	13,69	4,84			
2100	V	10	43,25	44	11,21	3,55	14	< 0,025	-
	K	7	61	60,29	15,19	5,74			

- = signifikante Verkürzung, + = signifikante Verlängerung, o = kein signifikanter Unterschied

Tab. 5.2: Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen nach GKB mit 1400 R in Abhängigkeit vom Versuchszeitpunkt
 Futterentzug unmittelbar nach Versuchsbeginn
 Symbole: wie Tab. 5.1

Schlafzeitmessung p. irr.	Gruppe	n	Schlafzeit (min)		s _x	s _{x̄}	U	p	Schlafzeit
			M	$\bar{x}$					
unmittelbar	V	12	46,5	44,04	10,48	3,02	36	>0,05 n.s.	o
	K	7	41	41,93	7,80	2,95			
12 h	V	11	32,5	30,86	5,23	1,58	1	<0,001	-
	K	8	43	43,25	4,26	1,51			
24 h	V	12	22,25	23,67	5,92	1,7	25,5	<0,05	-
	K	8	30	29,5	6,95	2,46			
36 h	V	9	35	35,28	10,84	3,61	21	>0,05 n.s.	o
	K	6	30,5	30,5	9,18	3,75			

Tab. 5.3.: Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen während GKB

Bestrahlungsbeginn: Nach Verlust der Stellreflexe im Anschluß an i.p. Injektion von
100 mg Hexobarbital/kg K.-Gew.

Symbole: wie Tab. 5.1.

Strahlen- dosis (R)	Gruppe	n	Schlafzeit (min)		s_x	$s_{\bar{x}}$	U	p	Schlaf- zeit
			M	$\bar{x}$					
350 R	V	6	30,5	31	7,56	3,08	6	>0,05 n.s.	o
	K	4	43,5	38,88	10,27	5,14			
700 R	V	19	25	25,79	5,62	1,29	63	<0,01	-
	K	13	31	33,85	9,66	2,68			

Tab. 5.4.: Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen 24 h nach viermaliger GKB mit Dosen von 70-280 R im Abstand von 24 h
Symbole: wie Tab. 5.1.

Strahlen- dosis (R)	Gruppe	n	Schlafzeit (min)		s_x	$s_{\bar{x}}$	U	p	Schlaf- zeit
			M	$\bar{x}$					
70 R	V	11	21,5	20,36	5,16	1,56	22	>0,05 n.s.	o
	K	7	26	25,57	8,26	3,12			
140 R	V	11	20,5	20,05	4,23	1,28	22,5	<0,05	o
	K	7	26	25,57	8,26	3,12			
210 R	V	12	19,75	19,71	4,14	1,19	10	<0,01	-
	K	6	35	33,83	12,36	5,04			
280 R	V	11	18,5	19,50	3,97	1,19	9	<0,01	-
	K	6	35	33,83	12,36	5,04			

5.1.3. Wirkung von TEM auf die hypnotische Wirkung von Hexobarbital bei der Maus

5.1.3.1. Akuter Versuch

5.1.3.1.1. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen unmittelbar nach Gabe von TEM

Unmittelbar nach i. v. Injektion von TEM in Dosen von 4 (Gruppe I), 8 (Gruppe II) und 16 mg/kg K.-Gew. (Gruppe III) verlängerte sich die Schlafzeit gegenüber den Kontrollen signifikant.

Gruppe I schlief im Mittel 10, 5, Gruppe II 14, 75 und Gruppe III 16 min länger als die entsprechende Kontrollgruppe (Tab. 5. 5).

5.1.3.1.2. Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen 12 Stunden nach Gabe von TEM

Die mit 4 mg/kg K.-Gew. TEM behandelte Gruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikant unterschiedliche Schlafzeitdauer. 12 Stunden nach i. v. Injektion von 8 und 16 mg/kg K.-Gew. TEM ergab sich gegenüber den Kontrollen eine signifikante und dosisabhängige Schlafzeitverkürzung (Tab. 5. 6).

5.1.3.2. Chronischer Versuch

Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen nach mehrmaliger Gabe von TEM

Vier Gruppen von Mäusen erhielten täglich an 4 aufeinander folgenden Tagen 0, 25 (Gruppe I), 0, 5 (Gruppe II), 1, 0 (Gruppe III) und 2, 0 (Gruppe IV) mg/kg K.-Gew. TEM. Die Schlafzeit wurde 24 Stunden nach der letzten TEM-Applikation gemessen.

Bei Gruppe I und II ergab sich gegenüber dem Vergleichsmittel eine signifikante Schlafzeitverlängerung. Gruppe III unterschied sich von der Kontrollgruppe nicht signifikant. Gruppe IV verhielt sich ähnlich wie Gruppe I und II.

Die durch wiederholte Gabe von TEM bewirkte Verlängerung der Hexobarbitalschlafzeit zeigte bei den Gruppen I, II und IV Dosisabhängigkeit:

Gruppe I schlief 10,25, Gruppe II 15,25 und Gruppe IV 22,5 min länger als die entsprechende Kontrollgruppe (Tab. 5,7).

Tab. 5.5.: Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen unmittelbar nach i.v. Injektion von TEM
(4 - 16 mg/kg K.-Gew.
Symbole: wie Tab. 5.1.

TEM (mg/kg)	Gruppe	n	Schlafzeit (min)		s_x	$s_{\bar{x}}$	U	p	Schlaf- zeit
			M	$\bar{x}$					
4,0	V	12	40,5	38,96	10,15	2,93	58	< 0,05	+
	K	16	30	31,06	10,84	2,71			
8,0	V	10	44,75	46,10	10,16	3,21	26,5	< 0,01	+
	K	16	30	31,06	10,84	2,71			
16,0	V	11	47	44,5	11,44	3,45	11,5	< 0,01	+
	K	8	31	28,38	7,36	2,60			

Tab. 5.6.: Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen 12 h nach i.v. Injektion von TEM
(4 - 16 mg/kg K.-Gew.)
Fütterentzug unmittelbar nach Versuchsbeginn
Symbole: wie Tab. 5.1.

TEM (mg/kg)	Gruppe	n	Schlafzeit (min)		s_x	$s_{\bar{x}}$	U	p	Schlaf- zeit
			M	$\bar{x}$					
4,0	V	12	33, 75	34, 13	11, 13	3, 21	39	>0,05 n.s.	o
	K	14	33, 75	35, 14	8, 17	2, 18			
8,0	V	10	27, 25	27, 15	4, 02	1, 27	29, 5	<0,01	-
	K	14	33, 75	35, 14	8, 17	2, 18			
16,0	V	11	23, 50	25, 30	8, 32	2, 63	31, 5	<0,01	-
	K	14	33, 75	35, 14	8, 17	2, 18			

Tab. 5.7.: Hexobarbitalschlafzeit von Mäusen 24 h nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 h wiederholten TEM-Injektionen (0,25 - 2,0 mg/kg K.-Gew.)
Symbole: wie Tab. 5.1.

TEM (mg/kg)	Gruppe	n	Schlafzeit (min)		s_x	$s_{\bar{x}}$	U	p	Schlaf- zeit
			M	$\bar{x}$					
0,25	V	8	39	36,94	12,41	4,39	33	<0,05	+
	K	16	28,75	28,19	8,54	2,13			
0,5	V	7	44	43,14	7,05	2,67	12	<0,01	+
	K	16	28,75	28,19	8,54	2,13			
1,0	V	6	27,75	33,42	12,88	5,26	32,5	>0,05 n.s.	o
	K	16	28,75	28,19	8,54	2,13			
2,0	V	8	51,25	49,06	8,52	3,01	8	<0,001	+
	K	16	28,75	28,19	8,54	2,13			

5.2. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung bzw. TEM auf die Hexobarbitalkonzentration im Gehirn der Maus

Die Hexobarbitalkonzentrationen im Gehirn wurden unter den Versuchsbedingungen bestimmt, die bei den vorangegangenen Untersuchungen eine signifikant unterschiedliche Schlafzeitdauer zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe ergeben hatten.

5.2.1. Zur Methodik

5.2.1.1. Eichkurven

Zwischen der bei 244 nm gemessenen Extinktion und der Hexobarbitalkonzentration der Vorlagen bestand eine hochsignifikant lineare Korrelation ($r = 0,9974$).

Die Steigungen (b) von Eichstandard ($b = 0,0266$) und Eichkurve ($b = 0,0265$) sind nahezu identisch (Abb. 5.5).

5.2.1.2. Statistik

Zur Auswertung der Ergebnisse wurde zunächst eine Regressionsanalyse durchgeführt.

In allen Versuchsanordnungen erwies sich der Korrelationskoeffizient bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ als signifikant.

Aus der Varianzanalyse (l. c. 148, p 229) ergab sich, daß der zeitabhängig gemessene Abfall der Hexobarbitalkonzentration im Gehirn unter allen Versuchsbedingungen im untersuchten Bereich als linear betrachtet werden konnte. Folglich ist die Durchführung einer linearen Regression berechtigt (l. c. 148, p 234).

Die F-Werte aus der Linearitätsprüfung, die Korrelationskoeffizienten (r) und die Gleichungen der Regressionsgeraden werden in den Tabellen 5.8 - 13 angegeben.

Zur weiteren Auswertung der Ergebnisse wurde die Kovarianzanalyse (l. c. 369, p 403; l. c. 109) herangezogen; die Regressionsgerade diente dabei als Bezugsbasis.

Der Ausdruck $Q = S_{yy} - b \cdot S_{xy}$ (Summe der Abweichungsquadrate von der

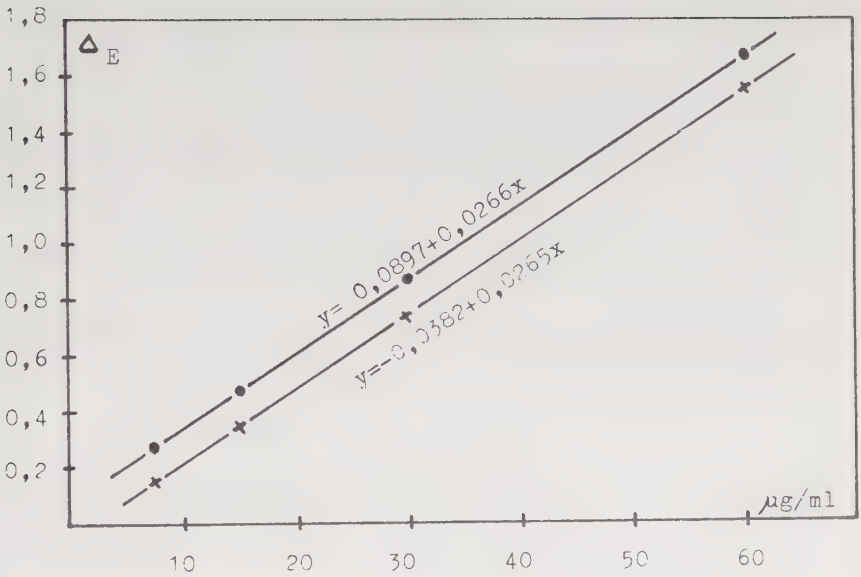


Abb. 5.5: Extinktion von Hexobarbital in pH-11-Puffer bei 244 nm in Abhängigkeit von der Hexobarbitalkonzentration

- — ● Eichstandard (Hexobarbital direkt zum Puffer zugegeben)
- + — + Eichkurve (Hexobarbital aus Homogenat extrahiert)

Regressionsgeraden), dividiert durch die Zahl der Freiheitsgrade (FG), ergibt die Varianz (MQ) der Meßwerte um die Regressionsgerade. Nach Berechnung der Abweichungswerte innerhalb der Versuchs- und Kontrollwerte, der "gemeinsamen" Abweichungswerte und der Abweichungswerte aus den Rohsummen ("total"), konnten die zwei Restabweichungswerte (SQ) ermittelt werden. Anhand der Restabweichungswerte wurde geprüft, ob die zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe hinsichtlich a und b beobachteten Unterschiede überzufällig sind. Die für a und b berechneten kovarianzanalytischen F-Werte werden ebenfalls in den Tabellen 5.8 - 13 angegeben. Zur Ergebnisauswertung wurde weiterhin der Wertepaar-Vergleich mit dem t-Test angewandt.

Als Wertepaar dienten jeweils ein Versuchs- und ein Kontrolltier zum gleichen Versuchszeitpunkt (8, 16, 24 und 32 min nach der Hexobarbital-Injektion).

Es wurden die Differenzen (d) zwischen den paarweise aufgeteilten Gruppen gebildet, daraus der Mittelwert ($\bar{d}$), die Standardabweichung (s_d) und der mittlere Fehler ($s_{\bar{d}}$) der Differenzen ermittelt (l. c. 148, p 169). Die Signifikanz der Abweichung von $\bar{d}$ zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe wurde mit dem t-Test geprüft.

5.2.2. Wirkung von Ganzkörperbestrahlung auf die Hexobarbitalkonzentration im Gehirn der Maus

5.2.2.1. Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 12 Stunden nach GKB mit 1400 R

Versuchs- und Kontrollgruppe unterschieden sich 8, 16, 24 und 32 min nach Injektion nicht signifikant in ihrer Hexobarbital-Gehirnkonzentration (Tab. 5.8). Wie aus Abb. 5.6 ersichtlich ist, unterscheiden sich die beiden Regressionsgeraden hinsichtlich a und b nur geringfügig. Im modifizierten Wertepaar-Vergleich ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Tab. 5.13). Unter identischen Versuchsbedingungen war

Herrn Dr. OSTERKORN gilt mein Dank für die gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Kovarianzanalyse.

die Schlafzeit beider Versuchsgruppe gegenüber dem Vergleichsmittel signifikant kürzer (Tab. 5.2).

5.2.2.2. Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen nach mehrmaliger GKB

24 Stunden nach der letzten von 4 jeweils im Abstand von 24 Stunden wiederholten GKB (280 R) war die Hexobarbitalschlafzeit beider Versuchsgruppe gegenüber den Kontrollen signifikant verkürzt. Zwischen den Hexobarbitalkonzentrationen im Gehirn der bestrahlten und scheinbe-strahlten Mäuse ergaben weder Kovarianzanalyse noch Wertepaar-Vergleich (Tab. 5.13) mit dem t-Test signifikante Unterschiede (Tab. 5.9 und Abb. 5.7).

5.2.3. Wirkung von TEM auf die Hexobarbitalkonzentration im Gehirn der Maus

Wurde das Verhalten der Hexobarbitalkonzentration (8, 16, 24 und 32 min nach Hexobarbital-Injektion im Gehirn unmittelbar nach Applikation von TEM (16 mg/kg K.-Gew.) (akuter Versuch) bestimmt, ließ sich beim Vergleich der Regressionsgeraden von Versuchs- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied hinsichtlich a oder b ermitteln (Tab. 5.10 und Abb. 5.8). Bei Anwendung des paarweisen t-Tests ergab sich ebenfalls keine Signifikanz (Tab. 5.13).

12 Stunden nach der Applikation von TEM (akuter Versuch) lagen die Hexobarbitalkonzentrationen im Mittel alle niedriger als die der Kontrolltiere. Beim Vergleich der beiden Regressionsgeraden ergab sich jedoch weder für a noch für b ein signifikanter Unterschied (Tab. 5.11 und Abb. 5.9), dagegen ließ sich beim Wertepaar-Vergleich ein signifikanter Unterschied ermitteln (Tab. 13).

Im chronischen Versuch erbrachte der Vergleich der Regressionsgeraden von Versuchs- und Kontrollgruppe hinsichtlich b keinen, hinsichtlich a jedoch einen signifikanten Unterschied (Tab. 5.12 und Abb. 5.10). Sämtliche Konzentrationswerte der mit TEM behandelten Gruppe lagen signifikant höher als die Kontrollwerte. Im paarweisen t-Test konnte das Ergebnis bestätigt werden (Tab. 5.13).

Tab. 5.8a: Hexobarbitalkonzentration (in $\mu\text{g}/1\text{g}$ Frischgewicht) im Gehirn von Mäusen 12 h nach GKB mit 1400 R
 Futterentzug unmittelbar nach Versuchsbeginn
 $\bar{x}$: Mittelwert, s_x : Standardabweichung, s_x^- : mittlerer Fehler, $n = 2-4$ je Meßwert

Zeit nach Hexobar- bital-In- jektion	Versuchsgruppe			Kontrollgruppe		
	$\bar{x}$	s_x	s_x^-	$\bar{x}$	s_x	s_x^-
8	115,14	3,51	2,48	112,61	18,89	13,36
16	85,35	4,16	2,94	81,89	7,49	5,30
24	78,35	1,27	0,90	76,34	7,54	5,33
32	69,32	7,48	5,29	63,98	0,13	0,09

Tab. 5.8b:

Ergebnisse aus Kovarianzanalyse und Linearitätsprüfung:

"b": Steigung der Geraden, "a": Schnittpunkt von Regressionsgerade und Ordinate,
 r: Korrelationskoeffizient, FG: Freiheitsgrad, $S_{yy} - b \cdot S_{xy}$: Summe der Abweichungsquadrate von der Regressionsgeraden, SQ: Restabweichungswert, MQ: Varianz der Meßwerte um die Regressionsgerade, F_1 : F-Wert aus der Linearitätsprüfung, F_2 : F-Wert aus der Kovarianzanalyse, n.s.: nicht signifikant

	Regressionsgerade	r	F_1	$S_{yy} - b \cdot S_{xy}$	SQ	FG	MQ	F_2
Versuchsgruppe	$y = 123,15 - 1,81 \cdot x$	-0,9227	6,35	364,29		6		
Kontrollgruppe	$y = 121,57 - 1,89 \cdot x$	-0,8694	1,15	740,60		6		
"b"					2,43	1	2,43	< 1
gemeinsam				1107,32		13	85,18	n.s.
"a"					45,45	1	44,45	< 1
total				1151		14	82,27	n.s.

Tab. 5.9a: Hexobarbitalkonzentration (in $\mu\text{g}/1\text{g}$ Frischgewicht) im Gehirn von Mäusen 24 h nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 h wiederholten GKB mit 280 R
Symbole: wie Tab. 5.8a

Zeit nach Hexobar- bital-In- jektion	Versuchsgruppe			Kontrollgruppe		
	$\bar{x}$	s_x	s_x^2	$\bar{x}$	s_x	s_x^2
8	131,71	9,45	5,45	105,20	8,03	5,68
16	92,46	9,52	5,49	98,83	6,22	3,89
24	77,37	4,23	2,99	79,16	7,60	4,39
32	83,71	20,28	11,71	61,25	13,89	8,02

Tab. 5.9b: Ergebnisse aus Kovarianzanalyse und Linearitätsprüfung:

Symbole: wie Tab. 5.8b

	Regressionsgerade	r	F_1	$S_{yy} - b \cdot S_{xy}$	SQ	FG	MQ	F_2
Versuchsgruppe	$y = 136,09 - 1,94 \cdot x$	-0,7577	0,74	2625,84		9		
Kontrollgruppe	$y = 122,72 - 1,87 \cdot x$	-0,8941	0,28	528,38		7		
"b"					3,43	1	3,43	< 1
gemeinsam				3257,65		17	191,63	n.s.
"a"					688,65	1	688,65	3,14
total				3946,30		18	219,24	n.s.

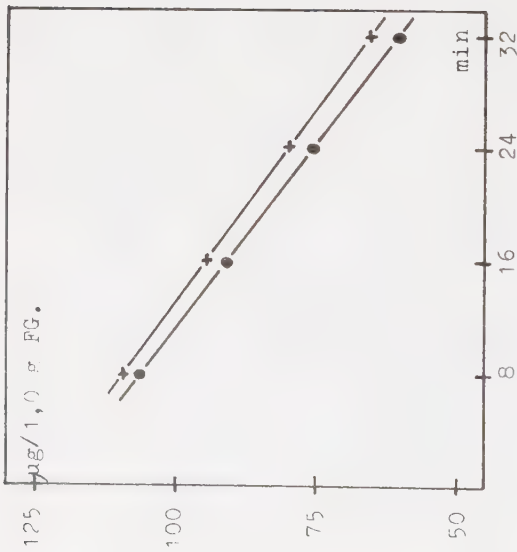


Abb. 5.6:

Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 8-32 min nach i.p. Injektion von 140 mg Hexobarbital/kg K.-Gew. (n = 2-4 je Meßwert)

+ ——— + Versuchsgruppe

(Hexobarbital-Injektion: 12 h nach GKB mit 1400 R)

• ——— • Kontrollgruppe

(Hexobarbital-Injektion: 12 h nach Scheinbestrahlung)

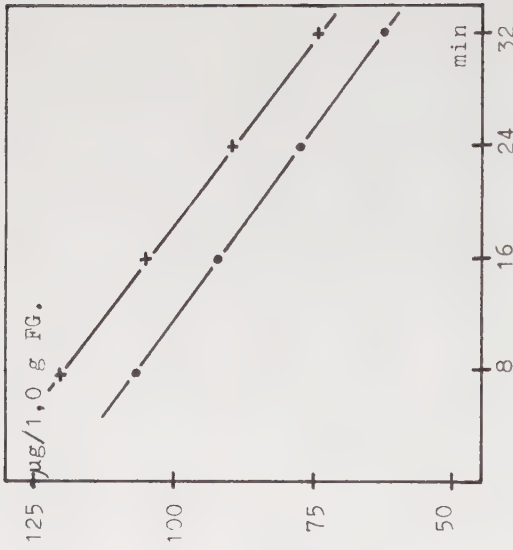


Abb. 5.7:

Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 8-32 min nach i.p. Injektion von 140 mg Hexobarbital/kg K.-Gew. (n = 2-4 je Meßwert)

+ ——— + Versuchsgruppe

(Hexobarbital-Injektion: 24 h nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 h wiederholt GKB's mit 280 R)

• ——— • Kontrollgruppe

(Hexobarbital-Injektion: 24 h nach der letzten Scheinbestrahlung)

Tab. 5.11a: Hexobarbitalkonzentration (in $\mu\text{g}/1\text{g}$ Frischgewicht) im Gehirn von Mäusen 12 h nach i.v. Injektion von 16 mg TEM/kg K.-Gew.
Futterentzug unmittelbar nach Versuchsbeginn
Symbole: wie Tab. 5.8a

Zeit nach Hexobar- bital-In- jektion	Versuchsgruppe			Kontrollgruppe		
	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$
8	110,63	17,46	10,08	116,63	14,02	7,01
16	90,73	10,49	5,25	105,61	15,10 *	8,72
24	80,95	16,59	8,30	88,22	13,89	6,94
32	70,09	12,17	6,09	77,06	14,33	7,17

Tab. 5.11b: Ergebnisse aus Kovarianzanalyse und Linearitätsprüfung:
Symbole: wie Tab. 5.8b

	Regressionsgerade	r	F_1	$S_{yy} - b \cdot S_{xy}$	SQ	FG	MQ	F_2
Versuchs- gruppe	$y = 120,10 - 1,61 \cdot x$	-0,7474	0,24	2308,22		13		
Kontroll- gruppe	$y = 130,64 - 1,70 \cdot x$	-0,7843	0,06	2267,99		13		
"b"					4,19	1	4,19	< 1
gemeinsam				4580,40		27	169,64	n.s.
"a"					582,69	1	582,69	3,16
total				5163,09		28	184,39	n.s.

Tab. 5.10a: Hexobarbitalkonzentration (in $\mu\text{g}/1\text{g}$ Frischgewicht) im Gehirn von Mäusen unmittelbar nach i.v. Injektion von 16 mg TEM/kg K.-Gew.
Symbole: wie Tab. 5.8a

Zeit nach Hexobar- bital-In- jektion	Versuchsgruppe			Kontrollgruppe		
	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$
8	109,65	12,79	9,04	108,96	7,35	5,20
16	92,05	9,41	6,89	90,12	10,23	6,92
24	84,64	10,72	7,58	76,92	10,57	7,47
32	75,21	0,94	0,66	67,21	9,13	6,46

Tab. 5.10b: Ergebnisse aus Kovarianzanalyse und Linearitätsprüfung:

Symbole: wie Tab. 5.8b

	Regressionsgerade	r	F ₁	$S_{yy} - b \cdot S_{xy}$	SQ	FG	MQ	F ₂
Versuchsgruppe	$y = 119,20 - 1,41 \cdot x$	0,8944	0,16	309,87		6		
Kontrollgruppe	$y = 121,18 - 1,75 \cdot x$	0,9330	0,21	283,17		6		
"b"					35,41	1	35,41	< 1
gemeinsam				628,55		13	48,31	n.s.
"a"					86,26	1	86,26	1,69
total				714,81		14	51,06	n.s.

Tab. 5.12a: Hexobarbitalkonzentration (in $\mu\text{g}/1\text{g}$ Frischgewicht) im Gehirn von Mäusen 24 h nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 h wiederholten i.v. Injektionen von 0,5 mg TEM/kg K.-Gew.
Symbole: wie Tab. 5.8a

Zeit nach Hexobar- bital-In- jektion	Versuchsgruppe			Kontrollgruppe		
	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	s_x	$s_{\bar{x}}$
8	127,80	6,81	4,81	112,58	3,19	2,25
16	109,53	21,25	12,27	94,12	17,53	10,12
24	87,89	14,58	10,31	78,39	9,83	5,68
32	77,67	6,90	3,98	71,13	8,27	4,78

Tab. 5.12b: Ergebnisse aus Kovarianzanalyse und Linearitätsprüfung:

Symbole: wie Tab. 5.8b

	Regressionsgerade	r	F ₁	S _{yy} - b · S _{xy}	SQ	FG	MQ	F ₂
Versuchsgruppe	y = 143,25 - 2,11 · x	-0,8538	0,14	1317,32		8		
Kontrollgruppe	y = 122,98 - 1,71 · x	-0,8317	0,33	1046,08		9		
"b"					64,78	1	64,79	< 1
gemeinsam				2428,18		18	134,90	n.s.
"a"					735,14	1	735,14	4,42
total				3163,32		19	166,49	p < 0,05

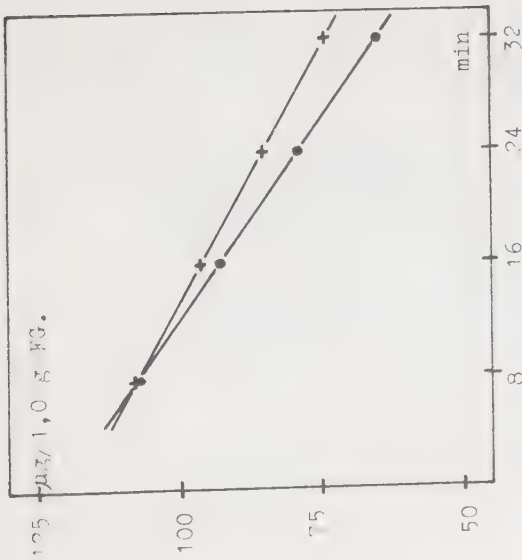


Abb. 5.8.:

Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 8-32 min nach i.p. Injektion von 140 mg Hexobarbital/kg K.-Gew. (n = 2-4 je Meßwert)

+ ——— + Versuchsgruppe
(Hexobarbital-Injektion: unmittell-
bar nach i.v. Injektion von 16 mg
TEM/kg K.-Gew.)

● ——— Kontrollgruppe
(Hexobarbital-Injektion: unmittell-
bar nach i.v. Injektion von physiol. NaCl-Lösung)

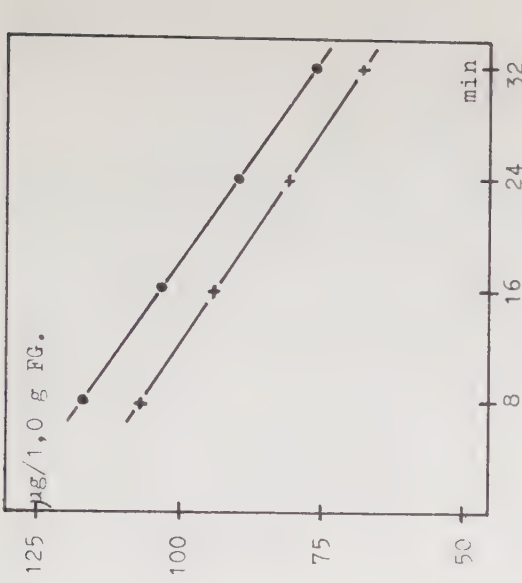


Abb. 5.9:

Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 8-32 min nach i.p. Injektion von 140 mg Hexobarbital/kg K.-Gew. (n = 2-4 je Meßwert)

+ ——— + Versuchsgruppe
(Hexobarbital-Injektion: 12 h nach
i.v. Injektion von 16 mg TEM/kg
K.-Gew.)

■ ——— Kontrollgruppe
(Hexobarbital-Injektion: 12 h nach
i.v. Injektion von physiol. NaCl-
Lösung)

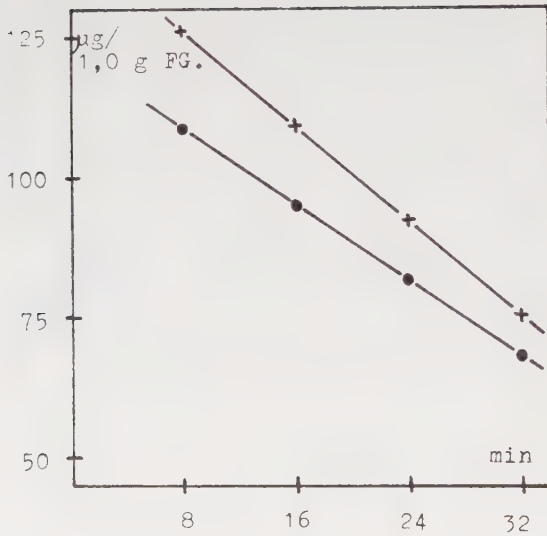


Abb. 5.10:

Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 8-32 min nach i.p. Injektion von 140 mg Hexobarbital/kg K.-Gew. (n = 2-4 je Meßwert)

- + — + Versuchsguppe
 (Hexobarbital-Injektion: 24 h nach
 der letzten von 4 im Abstand von
 jeweils 24 h wiederholten i.v.
 Injektionen von 0,5 mg TEM/kg
 K.-Gew.)
- — • Kontrollgruppe
 (Hexobarbital-Injektion: 24 h nach
 der letzten i.v. Injektion von
 physiol. NaCl-Lösung)

Tab. 5.13: Wertepaar-Vergleich mit dem t-Test

Versuch	n	$\bar{d}$	s_d	$s_{\bar{d}}$	p
Messung der Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 12 h nach GKB mit 1400 R	12	9,92	7,75	2,24	>0,05 n.s.
Messung der Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 24 h nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 h erfolgten GKB mit 280 R	8	13,89	24,17	8,54	>0,05 n.s.
Messung der Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen unmittelbar nach i.v. Injektion von 16 mg TEM/kg K.-Gew.	7	4,89	5,43	2,05	>0,05 n.s.
Messung der Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 12 h nach i.v. Injektion von 16 mg TEM/kg K.-Gew.	14	8,52	7,72	2,06	<0,005
Messung der Hexobarbitalkonzentration im Gehirn von Mäusen 24 h nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 h erfolgten i.v. Injektion von 0,5 mg TEM/kg K.-Gew.	9	10,34	10,15	3,39	<0,02

n: Anzahl der Wertepaare, $\bar{d}$: mittlere Differenz, s_d : Standardabweichung, $s_{\bar{d}}$: mittlerer Fehler,
 p: Irrtumswahrscheinlichkeit

DISKUSSION

Strahlenunfälle und die Möglichkeit globaler Strahlenexposition durch kriegereischen Einsatz der Kernenergie lenkten das Interesse der Strahlenbiologie zunächst auf die Chemoprophylaxe und Chemotherapie akuter Strahlenschäden (34, 39, 180, 206, 207, 276). Anfang der sechziger Jahre begannen intensivere vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Pharmaka am bestrahlten und unbestrahlten Organismus. Diese Untersuchungen fanden ihren Niederschlag in einer Fülle zum Teil außerordentlich heterogener Ergebnisse (Tab. 3.1. - 3.16.). Die Ursachen festgestellter Wirkungsänderungen waren pharmakokinetischer (Tab. 3.17. - 3.20) und pharmakodynamischer Art. Die eigenen Untersuchungen galten der Wirkung von Hexobarbital bei Mäusen nach Ganzkörper-Röntgenbestrahlung oder Gabe von TEM (Tab. 6.1.).

6.1. GKB

6.1.1. Akuter Versuch

Durch einmalige GKB von Mäusen mit Dosen entsprechend 350 bis 2100 R war die Hexobarbital-Wirkung in der frühen Nachbestrahlungsperiode abzuschwächen. Der Vergleich mit analogen Befunden anderer Untersucher (Tab. 3.1./10, 22, 25, 26, 37, 46) zeigt, daß dieser Strahleneffekt bevorzugt in der frühen Nachbestrahlungsperiode sowie im unteren Dosisbereich auftritt und nicht auf Hexobarbital beschränkt ist (242). In der späteren Nachbestrahlungsphase sowie nach hohen Strahlendosen (5000 - 10.000 R) ist eher mit einer Wirkungsverstärkung zu rechnen (Tab. 3.1./6, 7, 12, 13, 18, 20, 21, 34, 39, 47, 48, 50, 51, 52, 55, 56, 57, 59, 60, 64, 68). Soweit Wirkungsänderungen vermißt werden (Tab. 3.1./15, 16), ist daran zu denken, daß die Messungen mit dem dosis- und zeitabhängig zu erwartenden Wirkungsumschlag zusammenfallen können.

Tab. 6.1.: Vergleichende Darstellung der Änderungen von Schlafzeit und Hexobarbitalgehirn-konzentration unter dem Einfluß von GKB bzw. TEM

Untersuchungszeitpunkt	Schlafzeit	p (U-Test)	Hexobarbital-konzentration	p (Kovarianz-analyse)	p (Werte-paarver-gleich)
12 h nach GKB mit 1400 R	-	<0,001	o	n.s.	n.s.
24 h nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 h erfolgten GKB mit 280 R	-	<0,01	o	n.s.	n.s.
unmittelbar nach i.v. Injektion von 16 mg TEM/kg K.-Gew.	+	<0,01	o	n.s.	n.s.
12 h nach i.v. Injektion von 16 mg TEM/kg K.-Gew.	-	<0,01	-	n.s.	<0,005
24 h nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 h erfolgten i.v. Injektionen von 0,5 mg TEM/kg K.-Gew.	+	<0,01	+	<0,05	<0,02

- = signifikante Schlafzeitverkürzung bzw. Verminderung der Hexobarbitalkonzentration
 + = signifikante Schlafzeitverlängerung bzw. Anstieg der Hexobarbitalkonzentration
 o = kein signifikanter Unterschied
 p = Irrtumswahrscheinlichkeit

6.1.1.2. Pharmakokinetik

Hexobarbital ist genügend apolar, um rasch resorbiert und im Körper verteilt zu werden. Da es bei Ratte und Maus sehr schnell metabolisiert wird, ist eine Abflutung in die Fettdepots gering (36). Somit sind pharmakokinetisch bedingte Änderungen vor allem Ausdruck eines veränderten Metabolismus und weniger von Verteilung und Resorption (36).

Eine Hemmung des Hexobarbital-abbauenden Enzymsystems wurde bei der bestrahlten Ratte frühestens von der 72. h nach GKB (Maximaleffekt am 5. Tag p.irr., Tab. 3.18./1,2) an beobachtet. Dieser Befund könnte die Schlafzeitverlängerung in der späteren Nachbestrahlungsphase erklären. Der Versuch, die in der frühen Nachbestrahlungsperiode auftretende Schlafzeitverkürzung über beschleunigten Abbau zu erklären, setzt u.a. die Möglichkeit einer Induktion des Hexobarbital-abbauenden Enzymsystems durch Bestrahlung und den Nachweis verminderter Konzentration im Gehirn bestrahlter Tiere voraus. Die Möglichkeit einer Induktion des Hexobarbital-abbauenden Systems eröffnet sich grundsätzlich in Zusammenhang mit durch GKB ausgelöster Corticoidausschüttung: REMMER (295) stellte bei unbestrahlten Ratten nach Vorbehandlung mit Corticosteroiden beträchtliche Verkürzung der Hexobarbitalschlafzeit und Erhöhung der Aktivität des Hexobarbital-abbauenden Enzymsystems der Leber fest. Auf vermehrte Corticosteroidsekretion nach Bestrahlung verweisen u.a. die Arbeiten von FLEMMING et al. (97, 98, 99, 100, 101, 119): 5 min bis 6 h nach Einwirkung von ionisierenden Strahlen (GKB, 250 - 10.000 R) kommt es bei der Ratte und bis zu 150 min nach GKB mit 1500 R bei der Maus zu einem sog. "ersten Corticosteroidanstieg" in Nebennieren und Blut. Die Corticosteroidwerte waren bereits nach 5 min maximal erhöht und sanken dann bei beiden Species rasch wieder ab (vergl. auch 143, 247, 382). Am 3., 5. und 11. Tag nach GKB (830 R) wurden weitere Corticosteroidanstiege in Nebennieren und Blut von Ratten beobachtet. Der am 3. Tag p.irr. verzeichnete sog. "zweite Anstieg der Corticosteroide" war deutlich stärker ausgeprägt als die später folgenden. Bei der Maus war der Corticosteroidgehalt in Nebenniere und Blut am

1. Tag nach GKB mit 900 R erhöht und am 2. Tag p.irr. maximal. Am 3. und 4. Tag fielen die Werte wieder ab und erhöhten sich erneut am 5. Tag p.irr.. Nach absolut letalen Dosen (1500 R) stieg der Corticosteroidgehalt vom 1. Tag p.irr. an und war bis zum Tod der Tiere irreversibel erhöht.

Während somit eine Voraussetzung für die pharmakokinetische Erklärung der in der frühen Nachbestrahlungsphase vermerkten Schlafzeitverkürzung gegeben sein könnte, gelang der Nachweis verminderter Hexobarbital-Konzentration im Gehirn bestrahlter Mäuse nicht: 12 h nach Versuchsbeginn waren die Hexobarbital-Konzentrationen im Gehirn von Kontrollen sowie von mit 1400 R bestrahlten Mäusen nahezu identisch (Tab. 5.8., Abb. 5.6). Ergänzend dazu sei auf die Untersuchungen von MEDAKOVIC et al. (224) hingewiesen: Hier wurde Hexobarbital 24 h nach Versuchsbeginn unmittelbar ins Gehirn von nicht bestrahlten und mit 300 R totalbestrahlten Mäusen injiziert. Auch unter diesen Bedingungen ergab sich bei den bestrahlten Tieren eine gegenüber den Kontrollen um 44,4% verkürzte Schlafzeit (Tab. 3.1./36). Als Erklärung für die in der frühen Nachbestrahlungsphase auftretende Schlafzeitverkürzung nach Gabe von Hexobarbital scheiden pharmakokinetische Mechanismen somit aus.

6.1.1.3. Pharmakodynamik

Von den Sinnesorganen werden Impulse über sensorische Bahnen zu den jeweiligen Projektionsflächen des Cortex und von hier über Kollateralen auch zum aktivierenden reticulären System (ARS) in der Formatio reticularis des Hirnstamms geleitet, was zur Aktivierung des ARS führt (l.c. 113, p 158). Dadurch wird eine "arousal reaction" ausgelöst, die zu erhöhter Bereitschaft der Großhirnrinde führt, Sinnesreize zu verarbeiten (241). Nach VIETH, HOLM u. KNOPP (365) setzen Barbiturate die Erregbarkeit der Formatio reticularis für afferente Impulse herab, wodurch der Weckmechanismus unterdrückt wird. Angriffsort der Narkotika sind die Synapsen, die gegenüber Pharmaka wesentlich empfindlicher als Axone sind. So werden polysynaptische Lei-

tungssysteme stärker durch Narkotika beeinflußt als solche mit wenigen Synapsen (l.c. 113, p.72).

Im ARS befinden sich Hunderte synaptischer Schaltungen pro Leitung verglichen mit nur 2-4 in den spezifischen sensorischen Leitungssystemen (l.c. 113, p 170), was der *Formatio reticularis* eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Narkotika verleiht.

Einflüsse von ionisierenden Strahlen auf den Wirkungsmechanismus der Barbiturate sind somit am ehesten über Einwirkungen auf die *Formatio reticularis* denkbar. Daß solche Einflüsse bestehen, zeigen die nachstehenden Befunde: Schon nach geringen Strahlendosen (Extremwerte: 0,2-1 R) ließen sich an bestrahlten Tieren im EEG Veränderungen im Sinne einer "arousal reaction" nachweisen (54, 55, 162, 163, 164, 117). Diese Veränderungen traten gelegentlich schon während der Bestrahlung auf.

In den Untersuchungen von GANGLOFF und HALEY (110,111, 112) beispielsweise zeigten Katzen unmittelbar nach GKB mit 200 - 400 R zunehmend frequente Spitzenentladungen im Hippocampus und im Nucleus amygdalae, die im Cortex nicht sichtbar waren. Die Entladungsfrequenz dieser rhinencephalen Spitzen nahm innerhalb der ersten 2 h rasch zu, erreichte ein Maximum zwischen der 3. und 7. Stunde nach Bestrahlung und klang nach 8 - 9 h p. irr. wieder ab. Innerhalb der ersten 4 h zeigte sich ferner eine vorübergehende Zunahme der Wachrhythmen im EEG. Bei Reizung der *Formatio reticularis* ergab sich eine Reizschwellenerniedrigung, die nach ca. 4 h wieder aufgehoben war. Während der ersten Stunden nach Bestrahlung zeigten sich bei den Tieren EEG-Veränderungen im Sinne einer gesteigerten Wachheit (111, 112).

Die geschilderten Befunde stützen die Annahme, daß die strahleninduzierte, verstärkte Aktivität im ARS der Barbituratwirkung entgegenwirkt und damit zu einer verkürzten Narkosedauer führt. Neuroplegika schirmen die *Formatio reticularis* gleichfalls gegen den Einstrom von Sinnesreizen ab; sie blockieren die Synapsen in der *Formatio reticularis* vermutlich durch Blockade von Rezeptoren für die Transmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin (280). Auch bei den Neuroplegika zeigte sich Wirkungsabschwächung bevorzugt nach geringeren Strahlendosen sowie zu einem frühen Nach-

bestrahlungszeitpunkt (Tab. 3.5./3, 9, 11, 13, 18, 19).

Der nach Bestrahlung gesteigerten Aktivität der *Formatio reticularis* könnte ein Eingriff in die Verteilung der biogenen Amine des Gehirns zugrunde liegen, wofür die folgenden Untersuchungen sprechen: Bei bestrahlten Ratten (GKB mit 500, 1000 R) beobachteten MILETICH et al. (233) (Tab. 3.1./41) 24 h p.irr. eine signifikant erhöhte Toleranz gegenüber Pentobarbital. Auch nach Amphetamin-Vorbehandlung (ohne Bestrahlung) war die Pentobarbital-Toleranz erhöht. Ähnlich wie Noradrenalin und Adrenalin erzeugt Amphetamin^{*)} eine "arousal-reaction" durch Schwellenerniedrigung in der *Formatio reticularis* (1.c. 201, p 37).

Wurden Ratten vor der Bestrahlung 4 Tage lang mit Reserpin^{**)} behandelt, war die 24 h p.irr. gegenüber den Kontrollen gemessene Pentobarbital-Toleranz fast vollständig aufgehoben. Infolge der Reserpinbehandlung sind die Catecholaminspeicher entleert, es können keine weiteren Catecholamine freigesetzt werden. Die strahlenbedingte Toxizitätsverminderung von Pentobarbital (24 h p.irr.) bleibt aus. Über verstärkte Freisetzung biogener Amine aus ihren Speichern nach Einwirkung von ionisierenden Strahlen haben verschiedene Autoren berichtet (Tab. 3.7./9-11)^{***)}.

6.1.2. Chronischer Versuch

Auch fraktionierte Bestrahlung (4 x 210 bzw. 280 R in 24-stündigem Abstand) führte im chronischen Versuch (Tab. 5.4.) zu einer Verkürzung der Hexobarbitalschlafzeit. Über vergleichbare Ergeb-

^{*)} Amphetamin, ein Verwandter des Adrenalin, stimuliert das ZNS, indem es aus extragranulären Speichern adrenerger Neurone Noradrenalin und Dopamin freisetzt (1.c. 201, p.181).

^{**)} Reserpin hemmt die Speicherfähigkeit der sympathischen Granula für Catecholamine (1.c. 201, p.37).

^{***)} An dieser Stelle sei vermerkt, daß der unmittelbar nach Bestrahlung nachweisbare "erste Corticosteroidanstieg" auf eine endokrine Stimulation des ZNS hinweist (100). Ursache hierfür könnten gleichfalls biogene Amine sein; da deren parenterale Applikation bei Ratten einen kurzanhaltenden Corticosteroidanstieg bewirkt (100).

nisse wurde bisher von anderer Seite nicht berichtet.

Als Erklärung ist gleichfalls an pharmakokinetische und pharmakodynamische Ursachen zu denken.

6.1.2.1. Pharmakokinetik

5 Tage nach der ersten Bestrahlung (Zeitpunkt der Hexobarbital-Applikation) befanden sich die Tiere in einem schlechten Allgemeinzustand; Anzeichen einer Darmschädigung waren bei der Mehrzahl der Tiere zu beobachten. Nach FLEMMING und GEIERHAAS (99) repräsentiert der sog. "zweite Corticosteroidanstieg" (GKB von Ratten mit 830 R) eine Stress-Reaktion und korreliert zeitlich mit der Entwicklung des gastrointestinalen Syndroms. Mit einer corticosteroidinduzierten Aktivierung des Hexobarbital-abbauenden Enzymsystems der Leber könnte somit gerechnet werden. Da die HWZ von Hexobarbital bei der Maus in Gehirn und Serum identisch ist, über einen weiten Bereich nicht von der Hexobarbital-Dosis beeinflusst wird (32) und Hexobarbital erst nach Metabolisierung durch die Leber ausgeschieden wird (36) hätte die Induktion des Hexobarbital-abbauenden Enzymsystems zwangsläufig eine Verminderung der Hexobarbital-Konzentration im Gehirn zur Folge. Demgegenüber ergaben sich 8 und 32 min nach der Hexobarbital-Injektion bei bestrahlten Mäusen im Vergleich zu Kontrollen höhere Konzentrationen im Gehirn, während 16 und 24 min p.inj. kaum Unterschiede bestanden (Tab. 5.9.).

Man wird daher auch in diesem Fall an pharmakodynamische Ursachen der Schlafzeitverkürzung denken müssen.

6.1.2.2. Pharmakodynamik

Vom 3. Tag an nach GKB von Ratten mit einer letalen Dosis von 950 rd (218) bzw. 800 rd (299) wurde im EEG eine erhebliche Zunahme des Wachzustandes sowie eine starke Verminderung des paradoxen (REM)-Schlafs beobachtet. Dieser erhöhte Wachzustand blieb bis zum Tod der Tiere (5. oder 6. Tag p.irr.) bestehen. Nach GANONG (l.c. 113. p 168) ist am REM-Schlaf ein adrenerger Mechanismus beteiligt, da er durch Dopa und MAO-Hemmer,

welche die Noradrenalin-Konzentration im Gehirn steigern, unterdrückt wird. Stellt man den nach Bestrahlung gefundenen Konzentrationsanstieg von Dopa (Tab. 3.7./13) bzw. die erhöhten Catecholaminwerte (Tab. 3.7./1-3) in Rechnung, bietet sich als pharmakodynamische Erklärung der Wirkungsabschwächung von Hexobarbital bei fraktioniert bestrahlten Mäusen (s. dazu auch Abschnitt 6.1.1.3.) gleichfalls ein adrenerger Mechanismus an.

6.2. TEM

6.2.1. Applikation unmittelbar vor Hexobarbital

Wurde Hexobarbital unmittelbar nach TEM-Injektion verabfolgt, ergab sich eine signifikante Verlängerung der Schlafzeit (Tab. 5.5.). Dieses Ergebnis findet eine Parallele in den Befunden von ROSE et al. (302) (Tab. 3.1./77-79), die nach simultaner Gabe von Cyclophosphamid und Pentobarbital bzw. Hexobarbital bei der gleichen Species über Narkoseverlängerung sowie 2,6-fach erniedrigte LD_{50} für Pentobarbital berichten. 15 min nach simultaner Applikation von Cyclophosphamid und Pentobarbital war die Barbiturat-Konzentration im Gehirn gegenüber den Kontrollen nur geringgradig erhöht. Unter gleichen Versuchsbedingungen blieb die Amidopyrin-N-Demethylierungsaktivität^{*)} unbeeinflusst (302).

Auch die vorliegenden Versuche ließen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Hexobarbital-Konzentration von Kontrollen und mit TEM behandelten Mäusen unmittelbar nach Versuchsbeginn vermessen (Tab. 5.10., Abb. 5.8). Auf Grund dieser Befunde scheiden pharmakokinetische Erklärungsversuche aus. Pharmakodynamische Ursachen bleiben vorläufig Gegenstand weiterer Untersuchungen.

6.2.2. Applikation 12 h vor Hexobarbital

12 h nach der TEM-Applikation ergab sich eine signifikante Schlafzeitverkürzung (Tab. 5.6.). TRAEGER et al. (350) beobachteten 12 h nach der letzten von 3 im Abstand von 24 h erfolgten Cyclophosph-

*) Die N-Demethylierung repräsentiert einen der Hauptabbauwege für Barbiturate (36).

amid- bzw. 6-Mercaptopurin- oder Methotrexat-Injektionen eine Verkürzung der Hexobarbitalschlafzeit bei der Ratte (Tab. 3.1./80, 86, 90), während DONELLI et al. (79) 14 h nach einmaliger Cyclophosphamid-Applikation hinsichtlich der Schlafzeitdauer nach Gabe von Pentobarbital keinen signifikanten Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollmäusen nachweisen konnten (Tab. 3.1./73).

Die Wirkungsabschwächung von Hexobarbital 12 h nach einmaliger Gabe von TEM hat offensichtlich pharmakokinetische Ursachen: Da Barbiturate über N-Demethylierung abgebaut und an Glucuronsäure gekoppelt ausgeschieden werden können (36), bestimmte TRAEGER et al. (350) die Aktivität der Amidopyrin-N-Demethylierung und als Ausdruck der Glucuronsäuresynthese die Ascorbinsäure-Ausscheidung im Harn. Unter dem Einfluß von Cyclophosphamid, 6-Mercaptopurin und Methotrexat korrelierte die Wirkungsverkürzung von Hexobarbital (Tab. 3.1./80, 86, 90) mit einem Anstieg der Enzymaktivität und einer erhöhten renalen Ascorbinsäure-Ausscheidung (350). In weitgehender Analogie zu diesen Befunden war die Hexobarbital-Konzentration im Gehirn von Mäusen 12 h nach Injektion von TEM signifikant vermindert (Tab. 5.11., Abb. 5.9).

6.2.3. Chronische Gabe

Im chronischen Versuch ergab sich wiederum eine Verlängerung der Hexobarbital-Schlafzeit (Tab. 5.7.). Auch die Wirkung von Pentobarbital war 24 h nach der letzten von 6 im Abstand von jeweils 24 h erfolgten Cyclophosphamid-Injektionen verlängert (79). Auch hier wird man pharmakokinetische Ursachen in Betracht ziehen müssen: 7 Tage nach einmaliger Applikation von Cyclophosphamid war die Aktivität des Amidopyrin-N-demethylierenden Systems gehemmt (Tab. 3.18./15 - 17, 18). Entsprechend höhere Pentobarbital-Konzentrationen ergaben sich zum gleichen Versuchszeitpunkt im Gehirn und Blut der mit Cyclophosphamid behandelten Ratten (Tab. 3.20./11). In den vorliegenden Untersuchungen war die Hexobarbital-Konzentration im Gehirn von Mäusen 24 h nach der letzten von 4 TEM-Injektionen (0,5 mg/kg in

24-stündigem Abstand) signifikant erhöht (Tab. 5.12., Abb. 5.10)

Als Erklärung für die Wirkungsänderung von Pharmaka nach Einwirkung von ionisierenden Strahlen und Radiomimetika kommen somit pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Mechanismen in Betracht. Wirkung und Wirkungsmechanismus können dabei in Abhängigkeit von der Dosis, von der Applikation und vom Versuchszeitpunkt variieren. Da bereits verhältnismäßig kleine Dosen einer physikalischen oder chemischen Noxe (GKB: 350 R; TEM 4,0 mg/kg) die Reaktion des Organismus gegenüber Pharmaka erhöhen können, sind weitere Untersuchungen auch von grundsätzlicher praktischer Bedeutung.

7. ZUSAMMENFASSUNG

An insgesamt 580 männl. NMRI-Mäusen wurde die Hexobarbitalschlafzeit

- a) 12 und 24 h nach einmaliger akuter Ganzkörper-Röntgenbestrahlung (GKB) mit 700 - 2100 R,
- b) unmittelbar sowie 12 und 24 h nach einmaliger akuter i. v. Injektion von 2, 4, 6-Trisäthylenimino-1, 3, 5-triazin (TEM) in Dosen von 4 - 16 mg/kg K. -Gew.,
- c) 24 h nach der letzten von 4 jeweils im Abstand von 24 h durchgeführten Ganzkörper-Röntgenbestrahlungen (70 - 280 R) und
- d) 24 h nach der letzten von 4 jeweils im Abstand von 24 h erfolgten i. v. Injektionen von TEM in Dosen von 0, 25 - 2, 0 mg/kg K. -Gew. untersucht.

Unter Bedingungen, die zu einer Veränderung der Schlafzeit führten, wurde die Hexobarbitalkonzentration des Gehirns 8 - 32 min nach Injektion bestimmt.

Die wesentlichsten Ergebnisse lassen sich zusammenfassen wie folgt:

1. Akute einmalige GKB verkürzte die Hexobarbitalschlafzeit innerhalb der folgenden 24 Stunden.
Zu einer Verkürzung der Hexobarbital-Schlafzeit kam es auch, wenn die Tiere 24 Std nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 Std erfolgten Röntgenbestrahlungen untersucht wurden.
2. Unmittelbar nach i. v. Injektion von TEM (4 - 16 mg/kg K. -Gew.) verlängerte sich die Hexobarbital-Schlafzeit, während sie sich 12 Std nach Injektion von 8 und 16 mg/kg K. -Gew. gegenüber den Kontrollen verkürzte.
24 Std nach der letzten von 4 im Abstand von jeweils 24 Std erfolgten TEM-Injektionen (0, 25 - 2, 0 mg/kg K. -Gew.) ergab sich eine Schlafzeitverlängerung.
3. Der Hexobarbital-Gehalt des Gehirns war 12 Std nach einmaliger Gabe von 16 mg TEM/kg K. -Gew. gegenüber den Kontrollen vermindert und 24 Std nach wiederholter TEM-Gabe (0, 5 mg/kg) erhöht.
GKB hatte keinen nachweisbaren Einfluß auf den Hexobarbital-Gehalt

des Gehirns.

4. Den Ergebnissen zufolge führen GKB bzw. TEM bei der Maus zu Wirkungsänderungen von Hexobarbital. Die Ursachen sind pharmakodynamischer bzw. pharmakokinetischer Art. Die in der frühen Nachbestrahlungsperiode nachgewiesene Erniedrigung der Reizschwelle der Formatio reticularis für Weckreize wirkt der Barbituratwirkung entgegen und erklärt die beobachtete Schlafzeitverkürzung.

Die Wirkungsverkürzung von Hexobarbital 12 Std nach einmaliger Gabe von TEM könnte auf einer kurzfristigen Induktion des Hexobarbital-abbauenden Enzymsystems der Leber, die Wirkungsverlängerung im chronischen TEM-Versuch auf einer Hemmung dieses Enzymsystems beruhen.

SUMMARY

Hexobarbital sleeping-time (HST) has been determined with about 580 male NMRI-mice

- 12 and 24 hours after single total-body X-irradiation (TBI, 700 - 2100 R)
- immediately as well as 12 and 24 hours after single i. v. administration of 2, 4, 6-triethyleimino-1, 3, 5-triazine (TEM, 4 - 16 mg/kg body-weight)
- 24 hours following repeated TBI (4 times, 70 - 280 R each, at 24 hours intervals) and
- 24 hours following the last of 4 i. v. injections of TEM (0, 25 - 2, 0 mg/kg body-weight each, given at 24 hours intervals).

Under conditions, where HST has been influenced significantly by TBI or TEM, Hexobarbital concentrations of the brain have been followed up to 32 minutes after the i. p. administration of the barbiturate.

Main results have to be summarized as follows:

1. HST has been shortened by single or repeated TBI of mice, when measured during a 24 hours postirradiation period.
2. Immediately after the i. v. injection of TEM HST has been increased, whereas shortening of the HST could be demonstrated 12 hours following the administration of TEM in doses of 8 and 16 mg/kg body-weight.

Repeated treatments of mice by TEM increased the HST.

3. Hexobarbital concentration of the brains of TEM-treated (16 mg/kg) mice has been diminished, when measured 12 hours after the onset of experiment.

Repeated treatment of mice by TEM resulted in an elevation of Hexobarbital concentration.

4. Results suggest, that the influences of TBI and/or TEM on HST of mice are results of pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms respectively:

The increased excitability of the *Formatio Reticularis* of the brain

during the early postirradiation period antagonizes the effects of barbiturates and results therefore in a decrease of HST.

The decrease of HST 12 hours following the administration of single high doses of TEM may be the pharmacological expression of an induction of the Hexobarbital metabolizing enzyme system of the liver, whereas the enhancement of Hexobarbital effects under chronic treatment of mice by TEM may be mediated by an inhibition of the enzyme system.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abbadessa, S.,
S. Avellone und
G. La Grutta Azione delle radiazioni sul sistema
nervoso centrale. II. Modificazioni
elettroencefalografiche
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 41,
1412-1415, 1965

- 2 Abbadessa, S.,
S. Avellone,
I. Di Gregorio und
E. Natalè Azione delle radiazioni sul sistema
nervoso centrale. V. Modificazioni
della dose soglia convulsivante di
alcuni farmaci
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 43,
1068-1071, 1967

- 3 Abbadessa, S.,
S. Avellone,
M.E. Montalbano und
M. T. Zagami Azione delle radiazioni sul sistema
nervoso centrale. VI. Modificazioni
della reattività nell'area acustica
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 43,
1071-1073 (1967)

- 4 Agostini, C.,
A. Sessa,
A. Fernaroli und
P.A. Ciccarone Production of "Fatty Liver" by
X-Irradiation
Radiat. Res. 23, 350-356, 1964

- 5 Alexander, P. Comparison of the mode of action by
which some alkylating agents and
ionizing radiations kill mammalian
cells
Ann. N.Y. Acad. Sci. 163, 652-675
1969

- 6 Avellone, S.,
E. Natalè,
M.E. Montalbano und
I. di Gregorio Azione delle radiazioni sul sistema
nervoso centrale. VII. Modificazioni
della soglia a farmaci anticonvulsi-
vanti.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 43,
1691-1692, 1967

- 7 Avellone, S.,
E.A. Ortalani und
M.T. Zagami Azione delle Radiazioni sul sistema
nervoso centrale. VIII. Modificazioni
del contenuto in acetilcolina.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 44,
1843-1845, 1968

- 8 Bacq, Z.M. und
P. Alexander Grundlagen der Strahlenbiologie
Stuttgart: Thieme 1958

- 19 Bergeder, H.D. und O. Hockwin
Untersuchungen zum Einfluß ionisierender Strahlen auf Zellmembranen. I. Änderung von Erregungsabläufen durch Röntgenstrahlen
Strahlentherapie 114, 406, 1961
- 20 Bergeder, H.D. und O. Hockwin
Untersuchungen zum Einfluß ionisierender Strahlen auf Zellmembranen. II. Änderungen von Membranpotential und Kaliumgehalt des Muskels unter Einwirkung von Röntgenstrahlen
Strahlentherapie 115, 90, 1961
- 21 Bergeder, H.D. und G. Geissler:
Beeinflussung der Aktivität des Ferments Pyruvatkinase durch strahlenbedingte Elektrolytverschiebungen
Strahlentherapie 119, 513, 1962
- 22 Berliner, D.L. und L. C. Ellis
The effects of ionizing radiations on endocrine cells. IV. Increased production of 17 α , 20 α -dihydroxyprogesterone in rat testes after irradiation
Radiat. Res. 24, 368-373, 1965
- 23 Birzle, H., K. Beck und L. Nusselt
Die Wirkung gezielter Röntgentiefenbestrahlung der Leber auf deren Entgiftungsleistung durch Paarung mit Glukuronsäure beim Kaninchen.
Strahlentherapie 139, 347-353, 1970
- 24 Birzle, H. und E. Franzius
Über die funktionelle Strahlenempfindlichkeit der Leber
Strahlentherapie 126, 119-131, 1965
- 25 Bond, V.P.
Effects of radiation on intestinal absorption
Amer. J. Clin. Nutrition 12, 194-204, 1963
- 26 Borrebaek, B., S. Abraham und I.L. Chaikoff
Glucokinase activities and glycogen contents of livers of normal and hypophysectomized, x-irradiated rats subjected to different nutritional treatments
Biochim. Biophys. Acta 90, 451-463, 1964
- 27 Bowers, J.C. und K.G. Scott
Distribution and excretion of electrolytes after whole-body irradiation injury
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 78, 645, 1951

- 28 Brodie, B.B.,
J.J. Burns,
L.C. Mark,
P.A. Lief,
E. Bernstein und
E.M. Papper The fate of pentobarbital in man and
dog and a method for its estimation in
biological material
J. Pharmacol. Exp. Ther. 109,
26-34, 1953
- 29 Brodie, B.B.,
P.A. Shore und
S.L. Silver Potentiating action of chlorpromazine
and reserpine
Nature 175, 1133-1134, 1955
- 30 Brooks, P.M. The prompt effects of whole-body
irradiation at a high dose rate on the
electroencephalogram of monkeys
Radiat. Res. 4, 206, 1956
- 31 Brooks, P.M.,
H.B. Gerstner und
S.A. Smith Early vasoconstriction induced in the
isolated rabbit's ear by x-radiation
Radiat. Res. 4, 500-509, 1956
- 32 Buchel, L. und
M. Murawsky Half life of hexobarbital and zoxazol-
amine in rodents. I. Mice
C.R. Soc. Biol. 167, 1569-1574
(1974); in: CA 81 (7), 33134x, 1974
- 33 Buchelt, L. und
E. Löhr Untersuchungen des Nukleotidstoff-
wechsels am isolierten, perfundierten
Meerschweinchenherzen unter Bestrah-
lung
Strahlentherapie 141, 604-611, 1971
- 34 Burdick, K.H. Effect of anesthetic agents on rats
following whole body irradiation
Curr. Res. Anesth. 32, 319-328,
1953
- 35 Burn, J.H.,
P. Kordik und
R.H. Mole The effect of x-irradiation on the res-
ponse of the intestine to acetylcholine
and on its content of "pseudo"-cholin-
esterase
Brit. J. Pharmacol. 7, 58-66, 1952
- 36 Bush, M.T. und
W.L. Weller Metabolic fate of hexobarbital (HB)
Drug Metabolism Reviews 1,
249-290, 1972

- 37 Butler, J.A.V. Effects of x-ray and radiomimetic agents on nucleic acids and nucleoproteins
p. 59 in: CIBA foundation symposium on ionizing radiations and cell metabolism. Wolstenholme, G.E.W., and O'Connor, C.M. (eds.)
London: Churchill 1956

- 38 Capoferro, R. The effect of x-irradiation on gastric secretion in the intact guinea-pig.
Scand. J. Gastroent. 7, 599-602, 1972

- 39 Carson, S.A.,
T.M. Young,
J.S. Mezistrano und
L.E. Morris The effects of anesthesia on irradiated animals
Acta anaesth. scand. Suppl. 6,
71-72, 1960

- 40 Caster, W.O.,
W.D. Armstrong und
E. Simonson Changes in the cardiovascular system following total body x-irradiation
Amer. J. Physiol. 188, 169-177, 1957

- 41 Catravas, G.N. und
C.G. McHale Radiation-induced changes in the activity of brain enzymes involved in neurotransmitter metabolism
Radiat. Res. 58, 462-469 1974

- 42 Cavalli-Sforza, L. Biometrie
Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik
Stuttgart: Fischer 1969

- 43 Cenková, V. und
J. Kvetina Changes in the influence of morphine on breathing of rats suffering from acute irradiation sickness.
Cesk. Fysiol. 16, 148-149, 1967

- 44 Cession-Fossion, A. und
M.L. Beaumariage Teneur en catécholamines du myocarde et des glandes sur-rénales du rat après irradiation aux rayons X
Int. Radiat. Biol. 10, 277-282, 1966

- 45 Cession-Fossion, A. und
M. Lemaire Catecholamines urinaires du rat irradié in toto à dose léthale
C.R. Seances Soc. Biol. 165, 2448-2451, 1971

- 46 Chapman, P.H. und
R.J. Young Effect of cobalt-60 gamma irradiation on blood pressure and cerebral blood flow in the Macaca mulatta.
Radiat. Res. 35, 78-85, 1968

- 47 Chiriboga, J. Glucuronide excretion and the detoxi-
cation mechanism in whole-body irra-
diated rats
Nature 198, 803-804, 1963

- 48 Cianni, L.,
A. Becciolini,
L. Dalla Palma und
G. De Giuli Intestinal absorption of radioiodine
labelled human serum albumin, mono-
iodo tyrosine and di-iodo tyrosine
following abdominal radiation therapy
Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 10,
341-352, 1971

- 49 Clemente, C.D. und
E.A. Holst Pathological changes in neurons, neu-
roglia, and blood-brain barrier induced
by x-irradiation of heads of monkeys
A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 71,
66-79, 1954

- 50 Coggle, J.E. Biological effects of radiation
London and Winchester: Wykeham Publ.
1971

- 51 Conard, R.A. Effect of x-irradiation on intestinal
motility of the rat
Amer. J. Physiol. 165, 375-385,
1951

- 52 Conard, R.A. Some effects of ionizing radiation on
the physiology of the gastrointestinal
tract: A review.
Radiat. Res. 5, 167-188, 1956

- 53 Cooper, J.R. und
B.B. Brodie The enzymatic metabolism of hexo-
barbital (Evipal)
J. Pharmacol. Exp. Ther. 114,
409-417, 1955

- 54 Cooper, G.P. und
D.J. Kimeldorf Electroencephalographic desynchroni-
zation in irradiated rats with transsected
spinal cords
Science 143, 1040-1041, 1964

- 55 Cooper, G.P. und
D.J. Kimeldorf Effects of brain lesions on electro-
encephalographic activation by 35 kvp
and 100 kvp x-rays
Int. J. Rad. Biol. 9, 101-105, 1965

- 56 Corell, J.T.,
L.F. Lyth,
S. Long und
J.C. Vanderpoel Some physiologic responses to 5-hydr-
oxytryptamine creatinine sulfate
Amer. J. Physiol. 169, 537, 1952

- 57 Curran, P.F.,
E.W. Webster und
J.A. Hovsplan The effects of x-irradiation on sodium
and water transport in rat ileum
Radiat. Res. 13, 369-380, 1960
- 58 Danilenko, V. S. Pressor effect of adrenaline preceeded
by unithiol in irradiated animals
Farmakol. Toksikol. (Kiev) 5, 51-53,
1970
- 59 Danysz, A. und
T. Zaczek Einfluß der Röntgenbestrahlung auf
die Toxizität der Pharmaka, die auf
das vegetative Nervensystem wirken
Fortschr. Gebiete Röntgenstrahlen
Nuklearmed. 98, 208-210, 1963
- 60 Danysz, A.,
A. Szaykowski und
Z. Szmál Untersuchungen über die Veränderun-
gen der Wirkung der vasokonstrikti-
schen und antiarrhythmischen Medika-
mente bei bestrahlten Ratten
Strahlentherapie 147, 437-445, 1974
- 61 Danysz, A. und
T. Zaczek Reaktion des Mäusedarms auf vegeta-
tive Stoffe während der akuten Strah-
lenkrankheit
Strahlentherapie 120, 625-630, 1963
- 62 Danysz, A. und
T. Zaczek X-ray radiation and psychotropic action
of chlorpromazine
in: Psychopharmacological Methods (Z.
Votava, M. Horváth u. O. Vinar, eds.)
pp. 101-105, Oxford: Pergamon Press
1963
- 63 Darden, J.H.,
A.A. Rene und
J.L. Parker Acetylcholinesterase activity in synaptic
vesicles of the medulla of rats exposed
to high doses of gamma-neutron radia-
tion
U.S. Clearinghouse Fed. Sci. Tech.
Inform. AD 1971, No 724295, 19 pp.
- 64 Davis, L.W.,
J.A. Brown und
T.A. Strike Effectiveness of drugs in animals ex-
posed to mixed Gamma-neutron radia-
tions
I. Hypoglycemic agents
AFRRI SR 68-9 May 1968, pp. 1 - 15
- 65 Davis, L.W. und
T.A. Strike Effectiveness of anticonvulsants in mice
exposed to mixed gamma-neutron irra-
diations
Radiat. Res. 36, 344-351, 1968

- 66 Davis, L. W. und
T.A. Strike Effectiveness of drugs in animals ex-
posed to mixed Gamma-neutron ra-
diations
III Psychopharmacologic agents
AFRRI SR 68-11 May 1968 pp. 1 - 11
- 67 Davis, L.W. und
T.A. Strike Drug toxicity in mice exposed to mixed
Gamma-neutron radiations
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130,
788-792, 1969
- 68 Davis, L.W.,
J.A. Brown und
T.A. Strike Effectiveness of drugs in animals
exposed to mixed Gamma-neutron
radiations. V. Barbiturates
AFRRI SR 68-19, September 1968,
pp.1-15
- 69 Davis, L.W.,
J.A. Brown und
T.A. Strike Effectiveness of drugs in animals ex-
posed to Gamma-neutron radiations
VI. Pressor drugs
AFRRI SR 68-20, September 1968,
pp. 1 - 19
- 70 Deanović, Z.,
Z. Supek und
M. Randić Relationship between the dose of whole-
body x-irradiation and the urinary ex-
cretion of 5-hydroxyindoleacetic acid
in rats
Int. J. Radiat. Biol. 7, 1-9, 1963
- 71 De Giuli G.,
L. Dalla Palma und
R. de Dominicis Prophylaxis and treatment of intesti-
nal damage due to radiation
Proc. XIth Intern. Congress of Radio-
logy, Rome, September 1965
Int. Congress Series No. 105. Excerpta
Medica Foundation, Amsterdam 1967
- 72 Denisova, Z.V. Physiologische Wirkungen von Gamma-
Strahlen auf die Rinde der Großhirn-
hemisphären (deutsche Übersetzung)
Med. Radiol. (Mosk.) 2, 3, 1967
- 73 Dertinger, H. und
H. Jung Molekulare Strahlenbiologie
Berlin, Heidelberg, New York:
Springer 1969
- 74 Detrick, L.E.,
H.C. Upham,
D. Highby,
V. Debley und
T.J. Haley Influence of x-ray irradiation on glu-
cose transport in the rat intestine
Radiat. Res. 2, 483-489, 1955

- 75 Detrick, L.E.,
H.C. Upham,
A.K. Dunlap und
T.J. Haley
Thiamine transport across the irradiated isolated rat intestine.
Radiat. Res. 15, 520-526, 1961
- 76 Detrick, L.E.,
H.C. Upham,
R.W. Springsteen,
R.G. McCandless und
T.J. Haley
Pyridoxine absorption from the small intestine of the x-irradiated rat
Radiat. Res. 21, 186-194, 1964
- 77 Dickson, H.M.
Effect of x-irradiation on glucose absorption
Amer. J. Physiol. 182, 477-478, 1955
- 78 Donati, R.M.,
A.R. Berman,
H.R. Jervis,
Lw.R. Stromberg und
H. Sprinz
Absorption of iron following x-irradiation of the exteriorized small intestine
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 130
822-827, 1969
- 79 Donelli, M.G.,
T. Colombo und
S. Garattini
Effect of Cyclophosphamide on the activity and distribution of pentobarbital in rats
Biochem. Pharmacol. 22, 2609-2614, 1973
- 80 Donelli, M.G.,
G. Franchi und
R. Rosso
The effect of cytotoxic agents on drug metabolism
Europ. J. Cancer 6, 125-126 1970
- 81 Dorofeev, V.M. und
G.V. Nestaiko
Serotonin uptake by platelets in acute radiation sickness
Byull. Eksper. Biol. Med. 73, 58-60, 1972
- 82 Doull, J.
Pharmacological responses in irradiated animals.
Radiat. Res. 30, 333-341, 1967
- 83 Dovlatyan, S.V. und
Melik-Israelyan
Changes in sensitivity of the heart to drugs during radiation sickness.
(engl. Übersetzung)
SB TR Sekt Radiobiol. Min Zdravookhr Arm SSR 6, 295-300, 333, 356, 1967

- 84 Dresse, A.,
M.L. Beaumariage und
Z.B. Bacq Action du rayonnement X sur la
membrane nictitante du chat
Arch. Intern. Physiol. Biochim. 71,
105-108, 1963
- 85 Duyet, van P.,
V. Nejtek und
Z. Dienstbier Der Einfluß ionisierender Strahlung
auf den aktiven Glucosetransport
durch den Rattendünndarm und die
radioprotektive Wirkung des AET
Strahlentherapie 135, 610-615,
1968
- 86 Ebert, M. und
A. Howard Some recent studies in molecular
radiobiology
Curr. Top. Radiat. Res. 5, 1-38,
1969
- 87 Eldred, E. und
W.V. Trowbridge Neurological and EEG findings in the
monkey after total-body x-irradiation
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 5,
259, 1953
- 88 Ellis, L.C. und
K.R. van Kempen Androgen synthesis and metabolism
by rat testicular minced and teased-
tubular preparations after 450 R of
whole-body x-irradiation
Radiat. Res. 48, 146-163, 1971
- 89 Ellis, L.C. und
D.L. Berliner The effects of ionizing radiations on
endocrine cells
III. Restoration of testosterone pro-
duction with a reduced nicotinamide
adenine dinucleotide phosphate gene-
rating system after localized irradi-
ation to heads of rats
Radiat. Res. 23, 156-164, 1964
- 90 Elson, L.A. Radiation and radiomimetic chemi-
cals. Comparative physiological effects
Cancer monograph series
Washington: Butterworths 1963
- 91 Emmelot, P. The molecular basis of cancer chemo-
therapy. p.55 in: Molecular Pharma-
cology. Hrsg.: Ariens, J.E., Vol. II
New York, London: Academic Press
1964
- 92 Farrar, J.T.,
M.D. Small,
D. Bullard und
F.J. Ingelfinger Effects of total body irradiation on ab-
sorption of sugars from the small
intestine
Amer. J. Physiol. 186, 549-553,
1956

- 93 Fastier, F.N. Prolongation of hypnosis by 5-hydroxy-tryptamine (serotonin)
Experientia 12, 351, 1956
- 94 Feine, U. Ionisierende Strahlen
pp. 984-992 in: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. Siegenthaler, W.
Stuttgart: Thieme 1970
- 95 Fernandez, C.A.,
J.P. Menezes und
J. Ximenes The effect of food on the absorption
of pivampicillin and a comparison
with the absorption of ampicillin
potassium
J. Int. Med. Res. 1, 530-533, 1973
- 96 Fischer, P. Glycogène hépatique, rayons et
cystéamine
Arch. Int. Physiol. 62, 134-136,
1954
- 97 Flemming, K. und
M. Yegin Strahlenwirkungen und Nebennieren-
rinde
I. Veränderungen im Corticoidgehalt
der Nebennieren bei ganzkörperbe-
strahlten Ratten
Z. Naturforschg. 19b, 745-750, 1964
- 98 Flemming, K.,
W. Hemsing und
B. Geierhaas Strahlenwirkungen und Nebennieren-
rinde
II. Biphasischer Anstieg der Corti-
costeroide in Nebennieren und Blut
von Ratten nach Ganzkörper-Röntgen-
bestrahlung
Z. Naturforschg. 22b, 85-90, 1967
- 99 Flemming, K. und
B. Geierhaas Radiation effects and adrenal cortex
V. Investigations on the 'second corti-
costeroid increase' in whole-body x-
irradiated rats
Atomkernenergie 15, 169-173, 1970
- 100 Flemming, K.,
B. Geierhaas, Strahlenwirkungen und Nebennieren-
rinde
IV. Untersuchungen an Ratten über den
'ersten Corticosteroidanstieg' nach
Ganzkörper-Röntgenbestrahlung
Int. J. Radiat. Biol. 14, 93-105,
1968
- 101 Flemming, K. und
J. Hellwig Radiation effects and adrenal cortex
VII. Corticosteroid changes in mice
following whole-body irradiation
Acta radiol. 310, 124-136, 1971

- 102 Franzen, F.,
H. Gross und
G. Thielicke Biogene Amine in Urin und Blut von
Ratten nach subletaler Ganzkörperbe-
strahlung
Strahlentherapie 120, 598-610, 1963
- 103 Franzen, F.,
H. Gross und
G. Friedrich Biogene Amine in Urin und Blut von
Ratten nach subletaler Ganzkörperbe-
strahlung
2. Mitteilung: Normabweichendes Auf-
treten körpereigener Amine in den er-
sten Stunden nach Strahlenbelastung
Strahlentherapie 122, 591-594, 1963
- 104 Frenkel, L.A.,
N.A. Busygina,
M.S. Musul'Bas,
V.M. Bairachnyi und
V.I. Dmitrenko Level of electrolytes and acetylcho-
line, and the activity of cholinesterase
in dog blood during acute radiation in-
jury and under the action of proserine.
Eksp.Klin.Radiol. 8, 39-43, 1972
- 105 Frik, W.,
O. Strubelt und
K. Wittmann Die akute Toxizität von Arzneimitteln
nach Ganzkörperbestrahlung
Strahlentherapie 127, 245-252,
1965
- 106 Frimmer, M. Pharmakologie und Toxikologie
pp. 331
Stuttgart, New York: Schattauer 1969
- 107 Fuchs, G. Mathematik für Mediziner und Biolo-
gen p. 167
Berlin, Heidelberg, New York:
Springer 1969
- 108 Fuhrman, G.J. und
F.A. Fuhrmann Effects of temperature on the action
of drugs.
Ann. Rev. Pharmacol. 1, 65-78, 1961
- 109 Gaensslen, H. und
W. Schubö Einfache und komplexe statistische
Analyse
München, Basel: Reinhardt 1973
- 110 Gangloff, H. und
T.J. Haley Effects of ionizing radiation on the
bioelectrical activity of the central ner-
vous system
Int. J. of Neurol. 3, 596-617, 1962
- 111 Gangloff, H. und
T.J. Haley Veränderungen der elektrischen Hirn-
tätigkeit bei Katzen nach Röntgentotal-
bestrahlung
Experientia 15, 397-399, 1959

- 112 Gangloff, H. und T.J. Haley Effects of x-irradiation on spontaneous and evoked brain electrical activity in cats. Radiat. Res. 12, 694-704, 1960
- 113 Ganong, W.F. Medizinische Physiologie pp. 828 Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972
- 114 Gaponyuk, P.Y. und E.M. Umarchodzhayev Change in the kinin blood system during acute radiation sickness Radiobiologiya 10, 681-684, 1970
- 115 Gaponyuk, P.YA., T.N. Kalinkina und E.I. Gapohyuk Free kinin concentration changes in irradiated rats. Radiobiologiya 12, 735-737, 1972
- 116 Garcia, J. Immediate stimulating properties of x-rays Progress Report: May 1, 1967 - April 30, 1968 Contract AT (30-1) - 3698, 27 p
- 117 Garcia, J., N.A. Buchwald, G. Bach-Y-Rita, B.H. Feder und R.A. Koelling Electroencephalographic responses to ionizing radiation Science 140, 289-290, 1963
- 118 Gehrels, P.E., H.J. Heite und P. Otzen Über den Nachweis funktioneller Gefäßstörungen nach Röntgenbestrahlung am isoliert durchströmten Kaninchenohr. II. Mitteilung Strahlentherapie 100, 129, 1956
- 119 Geierhaas, B. und K. Flemming Strahlenwirkungen und Nebennierenrinde VI. Mehrphasiger Kortikosteroidanstieg bei Ratten nach Ganzkörperbestrahlung Radiobiol. Radiother. 11, 215-219, 1970
- 120 Gerstner, H.B., P.M. Brooks, F.S. Vogel und S.A. Smith Effect of head x-irradiation in rabbits on aortic blood pressure, brain water content, and cerebral histology Radiat. Res. 5, 318-331, 1956

- 121 Gerstner, H.B.,
R.B. Lewis und
E.O. Richey
Early effects of high intensity x-irradiation on skeletal muscle
J. gen. Physiol. 37, 445, 1954
- 122 Gerstner, H.B.,
C.P. Powell und
E.O. Richey
Immediate effect of x-irradiation on the isolated striated frog muscle
Amer. J. Physiol. 176, 9, 1954
- 123 Gilette, J.R.
Factors that affect the stimulation of the microsomal drug enzymes induced by foreign compounds.
Advan. Enzyme Regulation 1, 215-223, 1963
- 124 Gössner, W.
Grundlagen und allgemeine pathologische Anatomie der Strahlenschäden (Referat)
Verh. Dtsch. Ges. Path. 56, 168-187, 1972
- 125 Golubentsev, D.A.,
V.M. Katsev und
K.S. Martirosov
Dynamics of changes in the serotonin level and the number of thrombocytes in rat blood during development of acute radiation sickness
Radiobiologiya 13, 619-621, 1973
- 126 Goncharenko, E.N.,
S.M. Subbotina und
L.I. Alieva
Influence of ionizing radiation on serotonin in tissues of rats.
(engl. Übersetzung)
Biol. Nauki. No. 7, 61-65, 1968
- 127 Goodall, McC.
Effect of neutron and gamma radiation on adrenaline and noradrenaline release in the human
Health Phys. 14, 199-203, 1968
- 128 Goodman, R.D.,
A.E. Lewis und
E.A. Schuck
Effects of x-irradiation on gastrointestinal transit and absorption availability
Amer. J. Physiol. 169, 242-247, 1952
- 129 Gorizontov, P.
Pathophysiological aspect of the pathogenesis of acute radiation sickness
Proc. II. U.N. Internat. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy 22, 455 (1958)
- 130 Grál, T. und
J. Grál
EKG-Veränderungen nach Röntgenbestrahlung der Herzgegend
Strahlentherapie 120, 383-393, 1963

- 141 Haley, T.J.,
P. Williams,
N. Komesu und
A.M. Flesher Influence of x-irradiation on the
response of the guinea pig enteric gang-
lia and postganglionic cholinergic ner-
ve endings to drugs
Arch. int. Pharmacodyn. 130, 180-
186, 1961
- 142 Haley, T.J. und
L. Koste Radiation and the detoxication of
chemicals (rats)
J. Pharm. Sci. 56, 1652-1653, 1967
- 143 Hameed, A.,
J.M. Haley und
T.J. Haley Plasma and adrenal gland corticoste-
rone levels after X- ray exposure in
rats.
Radiation Res. 23, 620-629, 1964
- 144 Hampton, J.C. und
B. Rosario The fine structure of intestine and li-
ver in irradiated mice during fat ab-
sorption
Radiat. Res. 52, 152-167, 1972
- 145 Hanel, H.K. und
J. Wilian-Ulrich The utilization of acetate in rat liver
after whole body x-irradiation.
I. The incorporation of 2-¹⁴C-acetate
into liver fatty acids and the acetylation
of sulphanilamide
Int. J. Radiat. Biol. 1, 366-371, 1959
- 146 Hartiala, K.,
V. Nöntö und
U.K. Rinne Studies of the effect of x-rays on the
glucuronide synthesis by the gastric
mucous membrane
Acta physiol. scand. 43, 77-81, 1958
- 147 Hartiala, K.,
V. Nöntö und
U.K. Rinne Studies of the effect of x-rays on the
glucuronide synthesis by the liver
Acta physiol. scand. 45, 231-237,
1959
- 148 Haseloff, O.W. und
H.-J. Hoffmann Kleines Lehrbuch der Statistik
Berlin: de Gruyter & Co. 1970
- 149 Heading, R.C.,
J. Nimmo,
L.F. Prescott und
P. Tothill The dependence of passive absorption
on the rate of gastric emptying
Brit. J. Pharmacol. 47, 415-421,
1973
- 150 Herman, E.H.,
R.M. Mhatre,
V.S. Waravdekar und
I.P. Lee Comparison of the cardiovascular ac-
tions of NSC-109,724 (Ifosfamide) and
Cyclophosphamide
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 178-
190, 1972

- 151 Herzer, R. Enteraler Natrium- und Flüssigkeits-transport vor und nach Strahlenbelastung
Physiologische Untersuchungen am Darm wacher Ratten
I. Oberer Dünndarm
Strahlentherapie 147, 531-543, 1974
- 152 Herzer, R. Enteraler Natrium- und Flüssigkeits-transport vor und nach Strahlenbelastung
Physiologische Untersuchungen am Darm wacher Ratten
II. Dickdarm
Strahlentherapie 147, 649-659, 1974
- 153 Highman, B.,
W.H. Cyr und
R.P. Streett, Jr. Effect of x-irradiation and fasting on hepatotoxicity of carbon tetrachloride in rats
Radiat. Res. 54, 444-452, 1973
- 154 Hixon, J.E.,
H.R. Raud und
D.T. Armstrong Prolactin-induced luteolysis in rats following ovarian x-irradiation
Endocrinology 92, 1667-1672, 1973
- 155 Hochrein, H. und
H.-J. Döring Die energiereichen Phosphate des Myokards bei Variation der Belastungsbedingungen
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 548-563, 1960
- 156 Hochrein, H. und
H.-J. Döring Das Verhalten der energiereichen Phosphat-Verbindungen des Myokards im Normalzustand und bei experimenteller Insuffizienz durch Phenylbutazon
Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 313-330, 1958
- 157 Hochrein, H.,
H. Braun,
M. Reinert und
B. Kriegsmann Die Wirkung ionisierender Strahlen auf das Blutvolumen und den Elektrostoffwechsel des Herz- und Skelettmuskels bei Ratten
Strahlentherapie 120, 587, 1963
- 158 Holtz, P.,
H. Balzer,
E. Westermann und
E. Wezler Beeinflussung der Evipannarkose durch Reserpin, Iproniazid und biogene Amine
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 231, 333-348, 1957

- 159 Horácková, O. The significance of the changes of the effect of thiopental in irradiated rats. (engl. Übersetzung)
Cesk. Fysiol. 20, 265-277, 1971
- 160 Hug, O. Die akuten Allgemeinreaktionen bei Ganz- und Teilkörperbestrahlung
In: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung
Ergebnisse 1952-1958
Stuttgart: Thieme 1959
- 161 Hug, O. Medizinische Strahlenkunde
pp. 156
Berlin, Heidelberg, New York:
Springer 1974
- 162 Hunt, E.L. und
D.J. Kimeldorf Evidence for direct stimulation of the mammalian nervous system with ionizing radiation
Science 137, 857-859, 1962
- 163 Hunt, E.L. und
D.J. Kimeldorf Arousal reactions with a brief partial- and whole-body x-ray exposure
Nature 200, 536-538, 1963
- 164 Hunt, E.L. und
D.J. Kimeldorf Behavioral arousal and neural activation as radiosensitive reactions.
Radiat. Res. 21, 91-110, 1964
- 165 Hurwitz, A. The effects of antacids on gastrointestinal drug absorption
II. Effects of sulfadiazine and quinine
J. Pharmacol. Exp. Therap. 179, 485-489, 1971
- 166 Hurwitz, A. und
M.B. Sheehan The effects of antacids on the gastrointestinal absorption of pentobarbital in the rat
J. Pharmacol. Exp. Therap. 179, 124-131, 1971
- 167 Hurwitz, A. und
J. Doull Effect of irradiation on gastrointestinal drug absorption in mice and rats
Radiat. Res. 59, 606-613, 1974
- 168 Issatschenko, V.B. Die Änderungen der Reaktion des Organismus auf Barbiturate u. die Weckwirkung von Korasol nach allgemeiner Bestrahlung. (Übersetzung aus dem Russischen)
Med. Radiol. (Mosk.) 1, 59-64, 1956

- 169 Johnsson, J.-E.,
Ch. Owman und
N.-O. Sjöberg Tissue content of noradrenaline and
5-hydroxytryptamine in the rat after
ionizing radiation
Int. J. Radiat. Biol. 18, 311-316,
1970
- 170 Jones, A.R. Metabolism of biological alkylating
agents
Drug Metab. Rev. 2, 71-100, 1973
- 171 Kato, R. und
J.R. Gillette Sex differences in the effects of ab-
normal physiological states on the
metabolism of drugs by rat liver
microsomes
J. Pharmacol. Exp. Therap. 150,
285-291, 1965
- 172 Kato, R. und
K. Onoda Studies on the regulation of the activi-
ty of drug oxidation in rat liver micro-
somes by androgene and estrogene
Biochem. Pharmacol. 19, 1649-1660,
1970
- 173 Kay, R.E. und
C. Entenman Hyperglycemia and increased liver
glycogen in rats after x-irradiation
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91,
143-146, 1956
- 174 Kesavan, V. und
J.M. Noronha Effect of x-irradiation on the absorp-
tion of naturally-occurring folates
Int. J. Radiat. Biol. 19, 205-214,
1971
- 175 Khmelevsky, Y.M.,
V.D. Kudryavtsev,
V.F. Cherkasov und
V.S. Nesterenko Myoparalytic action of succinylcholine
chloride (Listenon) in the first hours
following a whole-body-gamma-irradia-
tion
Farmakol. Toksikol. 33, 545-548,
1970
- 176 Klütsch, K.,
W. Wende,
H. Braun und
W. Bohndorf Das EKG der Ratte unter hochdosier-
ter ⁶⁰Co-Bestrahlung
Arch. Kreisl.-Forsch. 55, 185,
1968
- 177 Knott, J.C.A. und
E.D. Wills Effects of whole-body irradiation and
hormones on drug metabolism in the
liver endoplasmic reticulum
Radiat. Res. 53, 65-76, 1973

- 178 Knott, J.C.A. und E.D. Wills The role of testosterone in the regulation of oxidative drug metabolism in normal and irradiated animals
Biochem. Pharmacol. 23, 793-800, 1974
- 179 Koch, R. Die Wirkung zentral-nervös erregender Substanzen am bestrahlten Tier
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 241, 187-189, 1961
- 180 Koch, R. und A. Catsch Weitere Untersuchungen zur Wirkung der Narkose auf röntgenbestrahlte Tiere
Arzneim.-Forsch. (Drug-Research) 7, 59-61, 1957
- 181 Koch, R. und H. Langendorff Strahlenschaden und Arzneimittelwirkung
Fortschr. Röntgenstr. 86, 616-622, 1957
- 182 Koch, R. und H. Langendorff Arzneimittelwirkung und allgemeiner Strahlenschaden
pp. 933 - 942 in: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung, Ergebnisse 1952-1958
Bearb. von Barth, G. et al.
Stuttgart: Thieme 1959
- 183 Kocmierska-Grodzka, D. Studies on kinin-forming activity in post-radiation sickness
Part I: Blood and tissues enzymatic activity
Radiobiol. Radiother. 13, 443-452, 1972
- 184 Kocmierska-Grodzka, D. Studies on kinin-forming activity in post-radiation sickness
Part II: Investigations into biological activity of lysosomal enzymes prepare
Radiobiol. Radiother. 13, 453-458, 1972
- 185 Kocmierska-Grodzka, D. und M. Kozłowska Studies on the analgetic effect of morphine in the course of post-irradiation disease in mice
Acta Physiol. Pol. 23, 133-140, 1972
- 186 Kohn, H.I. Changes in blood plasma of guinea pig during acute radiation syndrome
Amer. J. Physiol. 162, 703-708, 1950

- 187 Kojima, S.,
R.B. Smith und
J.T. Doluisio Drug absorption
V. Influence of food on oral absorption
of phenobarbital in rats
J. Pharm. Sci. 60, 1639-1641, 1971
- 188 Koller, P.C. Comparative effects of alkylating
agents on cellular morphology
Progr. Biophys. 4, 195, 1954
- 189 Komesu, N. und
T.J. Haley Lack of effect of x-irradiation on
brain 5-hydroxytryptamine concen-
trations
Proc. West. Pharmacol. Soc. 11,
77-80, 1968
- 190 Komlócs, E. und
I. Földes Über die Wirkung der Außentempera-
tur auf die Potenzierung der Evipan-
narkose und die Wirkung des Amphe-
tamin bei weißen Ratten.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Phar-
macol. 236, 335-342, 1959
- 191 Kostyukovskaya, L.S. Dynamics of biogenic monamine levels
in tissues of guinea pigs in early
periods after whole-body irradiation
Radiobiologiya 12, 114-117, 1972
- 192 Koszalka, T.R. und
C.L. Andrew Effect of insuline on the uptake of
creatine-1-¹⁴C by skeletal muscle in
normal and x-irradiated rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 139,
1265-1271, 1972
- 193 Kratinova, M.A. Acetylcholine and cholinesterase of
whole blood in rats in various periods
following irradiation
Eksp. Klin. Radiol. No 8, 44-46,
1972
- 194 Krichevskaya, E.J.,
S.Y. Rapoport und
G.V. Kapitonova Effect of ionizing radiation on the fixa-
tion of serotonin and acetylcholine by
the blood and tissues
Radiobiologiya 9, 917-920, 1969
- 195 Krichkovskaya, L.V.,
E.V. Piskareva und
N.A. Busygina Effect of various types of irradiation
on the rate of water absorption in the
small intestine of rats
Radiobiologiya, 11, 805 (1971) Russ.
CA 76, 22 561e (1972)

- 196 Kroutil, M. Changes in the effect of some inhalation anesthetics during Trichlorotritylamine intoxication. (eng. Übersetzung)
Cesk.Fysiol.16, 271-272, 1967
- 197 Krueger, H.,
E.G. Wagelie und
R. Bogart Radiation and Response of rabbit ear artery to xylene, alcohol, and epinephrine
Radiat. Res. 30, 420-430, 1967
- 198 Krysicka-Dozka, H.,
A. Danyasz,
T. Koter und
K. Wierzba Untersuchungen über die Pharmakokinetik des Sulfathiazols in der akuten Strahlenkrankheit bei Ratten
Strahlentherapie 147, 634-642, 1974
- 199 Kundel, H.L. The effect of gamma irradiation on the cardiovascular system of the rhesus monkey
Radiat. Res. 27, 406-418, 1966
- 200 Kurtsin, I.T. Effects of ionizing radiation on the digestive system
pp. 1-326
Amsterdam: Elsevier Publishing Co. 1963
- 201 Kuschinsky, G. und
H. Lüllmann Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
pp. 361
Stuttgart: Thieme 1970
- 202 Kvasnicková, E.,
K. Lejsek und
I.M. Hais Decrease in Pethidine demethylating activity of isolated rat liver microsomes following whole-body x-irradiation
Experientia 27, 130-131, 1971
- 203 Kvasnicková, E.,
K. Lejsek und
I.M. Hais Impairment of rat hepatic microsomal demethylating activity and structural protein after x-irradiation of the head
Biochem. Pharmacol. 22, 275-277 1973
- 204 Kvetina, J.,
M. Simkova,
M. Citta und
F. Deml Relation between biotransformation of drugs in isolated perfused liver and their supply in perfusion liquid in: Isolated Liver Perfusion and its Applications, ed. Bartosek, I., A. Guaitani und L.L. Miller
New York: Raven Press, 1973

- 205 Langendorff, H.,
H.J. Melching und
H.A. Ladner: Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz XXIX. Mitteilung. Zum Wirkungsmechanismus des Reserpin im Strahlenschutzversuch Strahlentherapie 108, 57-62, 1959
- 206 Langendorff, H. und
R. Koch Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz VII. Der Einfluß der Narkose auf die strahlengeschädigte Maus Strahlentherapie 94, 411-420, 1954
- 207 Langendorff, H. und
R. Koch Strahlenschaden und Narkose Arzneim.-Forsch. (Drug Research) 5, 677-680, 1955
- 208 Lazovskaya, A.F. A pharmacological analysis of the condition of the nervous and muscular elements of the intestine in x-irradiated mice. TR TSENT NAUCH-ISSLED INST RENT GENO-RADIOL INST 6, 97-100, 1968
- 209 Lebedinsky, A.V. The influence of ionizing radiations on animal organism. Proc. 1st Internat. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy, Geneva, 1955, 11, 7-24 (1956)
- 210 Lembeck, F. und
D. Winne Pharmakologisches Praktikum, p. 79 Stuttgart: Thieme 1965
- 211 Lipski, S. The primary response of the adrenal cortex to ionizing irradiation in competitive protein binding (C.P.B.) assay of corticosterone in the blood of irradiated rats Acta Physiol. Pol. 23, 823-828, 1972
- 212 Liss, E. Einfluß alkylirender Cytostatika auf biochemische Parameter und die Transplantierbarkeit von Tumorzellen 17. Colloq. Ges. physiol. Chemie, am 21.-23. April 1966 in Mosbach/Baden
- 213 Liss, E.,
A. Reinicke und
G. Palme Die Hemmung der Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Synthese und die Beeinflussung der Zellvermehrung von Yoshida-Ascitestumorzellen durch alkylierende Substanzen Arzneim.Forsch. (Drug Research) 19, 1137-1140, 1969

- 214 Liu, C.T. und R.R. Overman
Circulatory response to a supralethal exposure of whole-body x-irradiation in dogs
Radiat. Res. 35, 335-340, 1968
- 215 Liu, C.T. und R.R. Overman
Responses of x-irradiated dogs to induced muscular contraction in vivo
Radiat. Res. 24, 452-472, 1965
- 216 Lott, J.R. und J.F. Hines
Serotonin levels in various x-irradiated rat brain tissues
Radiat. Res. 25, 213, 1965
- 217 Lüders, D.
Einfluß von Röntgenbestrahlung und Natriumdehydrocholat auf die Blut-Gehirn-Schranke: Tierexperimentelle Ergebnisse der γ -Encephalographie
Arzneim.-Forsch. (Drug Research) 16, 206-209, 1966
- 218 Maigrot, J.C., A. Cier, M. Riotte und H. Philibert
Modifications des rythmes veille-sommeil après injection d'albumine ou de γ -globuline chez le rat irradié à dose létale
C.R. Soc. Biol. 167, 45-50, 1973
- 219 Martinkova, J., V. Grossmann und R. Goutiers
Effects of Novocain on the isolated perfused heart of rats after x-irradiation
Strahlentherapie 141, 119-125, 1971
- 220 Mattila, M.J., S. TAKKI und L.R. Holsti
Transfer of water and drugs by the isolated intestine of the x-irradiated rat
Arzneim.-Forsch. (Drug Research) 18, 889-890, 1968
- 221 Mattila, M.J., L.R. Holsti, V.M.K. Venho und S. Takki
Absorption of drugs in vitro from the rat intestine damaged by Triparanol or irradiation.
Arzneim.-Forsch. (Drug Research) 20, 533-538, 1970
- 222 McKee, R.W.
Effects of x-irradiation on liver glycogen and blood sugar
Fed. Proc. 11, 256, 1952
- 223 McKee, R.W. und M. Brin
Effects of x-irradiation on glycogenolysis, glycogenesis and gluconeogenesis in the rat
Arch. Biochem. Biophys. 61, 390-396, 1956

- 224 Medakovic, M.,
K. Svajcer und
L. Medakovic The effect of whole body irradiation
on the hypnotic action of barbiturates.
(engl. Übersetzung)
Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta
4, 223-225, 1968
- 225 Melching, H.-J. und
M. Langendorff Das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin als
wirksame Strahlenschutzsubstanz
Naturwissenschaften 44, 377, 1957
- 226 Melching, H.-J.,
H. Ernst und
H. Rösler Untersuchungen über einen biologi-
schen Strahlenschutz.
XXXVI. Mitteilung:
Zum Stoffwechsel des 5-Hydroxytrypt-
amin bei der Ganzkörperbestrahlung
weißer Mäuse und Ratten.
Strahlentherapie 113, 394-401, 1960
- 227 Melik-Israelyan, S.S. Effect of strophantin on the degree and
rate of fatigue of the myocardium in
irradiated rats
Biol. Zh. Arm. 23, 105-106, 1970
- 228 Melvin, H.,
Van Woert und
F. Korb Effect of whole body x-irradiation on
tyrosine hydroxylase and catecholamine
levels
Life Sci. 9, 227-232, 1970
- 229 Menšíková, Z.,
P. Višňovský,
M.V. Škarda,
V. Grossmann,
J. Kubíček,
V. Rozsival und
R. Petr Elektroencephalographische Unter-
suchungen über den Einfluß der Be-
strahlungstherapie von Hirngeschwul-
sten auf die Wirkung von Thiopental
beim Menschen
Anaesthesist (Berl.) 18, 77-82, 1969
- 230 Messerschmidt, O.,
H. Langendorff,
R. Rossner und
G. Heppeler Untersuchungen über Kombinations-
schäden.
13. Mitteilung:
Über den Einfluß von GKB und offener
Hautwunde auf die Wirksamkeit von
Evipan und Epontol.
Strahlentherapie 137, 626-633, 1969
- 231 Messerschmidt, O.,
V. Seydewitz und
L. Koslowski Untersuchungen über Kombinations-
schäden. Veränderungen des Histamin-
gehaltes in Organen von Ratten, die
durch Ganzkörperbestrahlungen und
offene Hautwunden belastet wurden
Strahlentherapie 139, 724-734, 1970

- 232 Michailov, M.C.,
H.-J. Kümper und
U.E. Welscher The action of certain drugs on the
immediate contractile response of iso-
lated guinea-pig detrusor muscle to
x-irradiation
Strahlentherapie 147, 290-297, 1974
- 233 Miletich, D.J.,
S.L. Bradley und
T.A. Strike Effect of sympathomimetic amines on
radiation-induced tolerance to pento-
barbital in the rat
U.S. Clearinghouse Fed. Sci. Tech.
Inform. AD No 702721 (1969)
pp. 16
- 234 Miletich, D.J. und
T.A. Strike Alteration of postirradiation hypoten-
sion and incapacitation in the monkey
by administration of vasopressor
drugs
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137,
111-115, 1971
- 235 Minaev, P.F. und
G.M. Musagalieva Changes in adrenaline and noradrenali-
ne levels in tissues of irradiated ani-
mals
Radiobiologiya 9, 625-628, 1969
- 236 Minamisawa, T.,
T. Tsuchiya und
H. Eto Changes in the averaged evoked po-
tentials of the rabbit during and after
fractionated x-irradiation
Electroenceph. clin. Neurophysiol.
33, 591-601, 1972
- 237 Mishkin, E.P. und
M.L. Shore Interference by x-irradiation with the
induced synthesis of tryptophan
pyrrolase.
Radiat. Res. 33, 437-446, 1968
- 238 Monnier, M. und
P. Krupp Early action of gamma radiations on
electrical brain activity and behavior
in the rabbit
Experimental Neurology 3, 419-431,
1961
- 239 Montgomery, P. und
S. Warren Mechanism of acute hypotension follo-
wing total body irradiation
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77,
803-807, 1951
- 240 Morehouse, M.G. und
R.L. Searcy C¹⁴-acetate incorporation into liver
lipids and glycogen of irradiated rats
Science 122, 158-159, 1955

- 241 Moruzzi, G. und H.W. Magoun Brain stem reticular formation and activation of the EEG
EEG Clin. Neurophysiol. 1, 455-473, 1949
- 242 Moskwa, W. und M. Grzywacz Die Reaktion der mit Röntgen- oder mit ultravioletten Strahlen bestrahlten Organismen auf Narkotika (Polnisch)
Pol. Tyg. lek. 15, 377-380, 1960
- 243 Mtskhvetadze, A.V. Effect of ionizing radiation on the pre-synaptic terminals. (engl. Übersetzung)
Radiobiologiya 10, 130-132, 1970
- 244 Mtskhvetadze, A.V. und R.J. Titova The role of mediators in the mechanism of disturbing the transmission of excitation in sympathetic ganglia of irradiated organism.
Dokl. Acad. Nauk SSSR, 185, 479-481, 1969
- 245 Musaglieva, G.M. Changes of biogenic amine content in tissues of animals with different radiosensitivities
Izv. Akad. Nauk. Kas. Ssr. Ser. Biol. 4, 77-80, 1968
- 246 Myers, J.H., L.H. Blackwell und R.R. Overman Early functional hemodynamik impairment in baboons after 1 000 R or less of gamma radiation as revealed by hemorrhagic stress
Radiat. Res. 52, 546-578, 1972
- 247 Nakasone, K. Influence of x-irradiation of the adrenal gland on corticoid secretory activity in dogs
Tohoku J. Exp. Med. 106, 83-87, 1972
- 248 Nakazawa, T., O. Yukawa und S. Ushijima Kinetic studies on damages in microsomal drug-metabolizing enzyme systems after x-irradiation of male and female rats
Radiat. Res. 59, 123, 1974
- 249 Nair, V. Regional changes in brain serotonin after head x-irradiation and its significance in the potentiation of barbiturate hypnosis
Nature 208, 1293-1294, 1965
- 250 Nair, V., T. Brown, D. Bau und S. Siegel Hypothalamic regulation of hepatic hexobarbital metabolising enzyme system
Eur. J. Pharmacol. 9, 31-40, 1970

- 251 Nair, V. und
L. J. Roth A pharmacological assessment of the changes in the central nervous system following x-irradiation in: Response of the nervous system to ionizing radiation. Hrsg.: Haley, T.J. und R.S. Snider; pp. 421-447
Boston: Little, Brown & Company 1964
- 252 Nair, V.,
H. Sugano und
L.J. Roth Enhancement of the anticonvulsant action of acetazolamide after head-x-irradiation and its relation to blood brain barrier changes.
Radiat. Res. 23, 265-281, 1964
- 253 Nair, V. und
L.J. Roth Effect of x-irradiation and certain other treatments on blood brain barrier permeability
Radiat. Res. 23, 249-264, 1964
- 254 Nair, V.,
H. Sugano und
L.J. Roth Recovery of central nervous system functions impaired by lethal head x-irradiation
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112, 273-277, 1963
- 255 Nair, V.,
D. Bau und
S. Siegel Effects of prenatal x-irradiation: Studies on the mechanism of x-irradiation-induced inhibition of microsomal enzyme development in rat liver
Radiat. Res. 36, 493-507, 1968
- 256 Nair, V.,
S. Finer und
D. Shah Interactive effects of x-irradiation and barbiturates
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120, 146-152, 1965
- 257 Nair, V. Modification of pharmacological activity following x-irradiation
Radiat. Res. 30, 359-373, 1967
- 258 Nair, V. und
D. Bau Inhibition of a hepatic microsomal enzyme system after head x-irradiation of rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126, 853-856, 1967
- 259 Nair, V. und
E. Zeitlin Impairment of the development of a liver microsomal enzyme system (Hexobarbital metabolizing system) after in-utero and early postnatal exposure to x-irradiation
Radiat. Res. 31, 609, 1967

- 260 Nathan, M.A. und
D.J. Craig Effect of high-energy x-ray and pulsed gamma-neutron radiation on brain blood flow, vascular resistance, blood pressure, and heart rate in monkeys. *Radiat. Res.* 50, 543-555, 1972
- 261 Nerurkar, M.K. und
M.B.Sahasrabudhe In vivo glycogenesis in x-irradiated rats
Brit. J. Exp. Pathol. 40, 318-323, 1959
- 262 Nicolau, E.,
V. Muresan,
V.A. Voicu und
D. Anania The reaction of the autonomic nervous system to biogenic amines and nicotine in acute radiation syndrome
Radiobiol. Biol. Mol. 2, 50-58, 1968
- 263 Nidetzky, A. Effect of gamma-irradiation on isolated frog hearts stopped as a result of Ca deficiency
Acta Biochim. Biophys. 2, 205, 1967
- 264 Nielsen, N.O. Effect of whole-body x-irradiation on glucose tolerance in the dog
Radiat. Res. 21, 180-185, 1964
- 265 Nims, L.F. und
E. Sutton Adrenal cholesterol, liver glycogen and water consumption of fasting and x-irradiated rats
Amer. J. Physiol. 177, 51-54, 1954
- 266 Nothdurft, W. und
K. Flemming Nachweis von Strahlenschäden im retikulo-endothelialen System der Maus mit Hilfe von Phagozytosestimulantien
Radiobiol. Radiother. 13, 77-92, 1972
- 267 Noujaim, A.A.,
P.L. Ziemer und
J.E. Christian Studies on the effects of x-irradiation on drug metabolism
I. Amphetamine Sulfate
Canad. J. Pharm. Sci. 2, 13-15, 1967
- 268 Obrecht, P. und
N. Fusening Zum Einfluß von 2,3,5,-tris Äthyleniminobenzochinon-(1,4) (Trenimom^R) auf den Stoffwechsel
Z. Krebsforschung 66, 498, 1965
- 269 Olkowski, Z.,
S.L. Manocha und
G.H. Bourne Response of motoneurons of the spinal cord to gamma radiation - A cytochemical study
Strahlentherapie 143, 202-210, 1972

- 270 Ono, Y.,
A. Tsuya und
M. Kawakami Effects of head irradiation on paradoxical sleep (EEG Afterreaction) in the rabbit
Radiat. Res. 38, 365-378, 1969
- 271 Page, I. H. Serotonin (5-hydroxytryptamine); the last four years
Physiol. Rev. 38, 277-335, 1958
- 272 Palaić, D.,
M. Randić und
Z. Supek X-radiation and 5-hydroxytryptamine-content in the brain of rats and mice
Int. J. Radiat. Biol. 6, 241-246, 1963
- 273 Palaić, D. und
Z. Supek Liberation of 5-hydroxytryptamine in the rat brain-stem after x-irradiation
Int. J. Radiat. Biol. 9, 601-604, 1965
- 274 Palaić, D. und
Z. Supek Drug-induced changes of the metabolism of 5-hydroxytryptamine in the brain of x-ray treated rats
J. Neurochem. 12, 329-333, 1965
- 275 Palaić, D. und
Z. Supek Liberation of brain 5-hydroxytryptamine and noradrenaline by x-ray treatment in the new-born and adult rat
J. Neurochem. 13, 705-709, 1966
- 276 Paterson, E. und
J. J. Matthews Protective action of ethyl alcohol on irradiated mice
Nature (Lond.) 168, 1126-1127, 1951
- 277 Păulescu, E.,
R. Chiravasiu,
T. Teodosiu,
R. Lugoian und
M. Muntiu Early effects of ^{60}Co gamma-radiation on cerebral catecholamines, serotonin and related compounds
Strahlentherapie 145, 76-82, 1973
- 278 Phillips, R. D. und
D. J. Kimeldorf The effect of whole-body irradiation on blood pressure in the rat
Radiat. Res. 18, 86-95, 1963
- 279 Pochechueva, G. S. Changes in the reactivity of small intestinal receptors in dogs with acute radiation sickness
Byull. Eksp. Biol. Med. 75, 48-51, 1973
- 280 Pöldinger, W. Psychopharmaka bei psychiatrischen und nichtpsychiatrischen Erkrankungen
Mkurse ärztl. Fortbildung 10, 501, 1969

- 281 Pollack, M. und
P.S. Timiras X-ray dose and electroconvulsive responses in adult rats.
Radiat. Res. 21, 111-119, 1964
- 282 Polocki, B. Reactivity to some psychotropic drugs in the course of postirradiation syndrome
Rocz. Akad. Med. Bialymstoku 17, 159-177, 1972
- 283 Poplavskii, K.K. Phasic changes in the reactivity of irradiated animals to anesthetics (engl. Übersetzung)
Bull. Exp. Biol. Med. 50, 953-955, 1960
- 284 Poppei, H. und
K. Erdmann Zur Hemmung der Absorption von D-Glucose im Dünndarm der Ratte durch Röntgenstrahlen
Naturwissenschaften 53, 20, 1966
- 285 Prignitz, R. und
G. Hoffmeister Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf Elektrolytverschiebungen und Stoffwechsel des Herzmuskels
I. Strahlenbedingte Calciumveränderungen am isolierten Meerschweinchenvorhof
Strahlentherapie 145, 207-215, 1973
- 286 Prignitz, R.,
U. Müller und
G. Hoffmeister Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf Elektrolytverschiebungen und Stoffwechsel des Herzmuskels
II. Strahlenbedingte Veränderungen der Kalium- und Natriumkonzentrationen am isolierten Meerschweinchenvorhof
Strahlentherapie 145, 427-435, 1973
- 287 Prignitz, R. und
G. Hoffmeister Untersuchungen über den Einfluß von Röntgenstrahlen auf Elektrolytverschiebungen und Stoffwechsel des Herzmuskels
III. Strahlenbedingte Veränderungen der Magnesiumkonzentration am isolierten Meerschweinchenvorhof
Strahlentherapie 146, 693-700, 1973
- 288 Quastel, M.R. Effect of whole body irradiation on spontaneous motility of rats isolated duodenum and its contractile response to acetylcholine and 5-hydroxytryptamine
Brit. J. Radiol. 41, 142-146, 1968

- 289 Quinn, G.P.,
J. Axelrod und
B.B. Brodie Species, strain and sex differences in
metabolism of hexobarbitone, amidopy-
rine, antipyrine and aniline
Biochem. Pharmacol. 1, 152-159,
1958
- 290 Rajewsky, B. Strahlendosis und Strahlenwirkung
2. Aufl.
Stuttgart: Thieme 1956
- 291 Randić, M.,
Z. Supek und
Z. Lovasen Effects of ionizing radiation on the
nervous system
Vienna: Internat. Atomic Energy
Agency, p. 263, 1962
- 292 Raventós, J. The influence of room temperature on
the action of barbiturates
J. Pharmacol. Exp. Ther. 64,
355-363, 1938
- 293 Reinberg, A. und
F. Halberg Circadian chronopharmacology
Ann. Rev. Pharmacol. 11, 455-492,
1971
- 294 Remmer, H. Geschlechtsspezifische Unterschiede
in der Entgiftung von Evipan und
Thiopental bei Ratten
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Phar-
macol. 233, 173-183, 1958
- 295 Remmer, H. Die Verstärkung der Abbaugeschwin-
digkeit von Evipan durch Glykocorti-
coide
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Phar-
macol. 233, 184-191, 1958
- 296 Remmer, H. Die Beschleunigung der Evipanoxydation
und der Demethylierung von Methyl-
aminoantipyrin durch Barbiturate
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Phar-
macol. 237, 296-307, 1959
- 297 Remy, J.,
F. Daburon,
P.A. Villiers,
M.C. Chenut und
P. Nizza Modifications de l'absorption intestina-
le après irradiation aigue chez le porc
Strahlentherapie 148, 95-106, 1974
- 298 Renson, J. und
P. Fischer Libération de 5-hydroxytryptamine par
le rayonnement X
Arch. int. Physiol. Biochem. 67,
142-144, 1959

- 299 Riotte, M. Whole-body irradiation and sleep in rat
Report 1972; FRNC-TH-317, 331 pp.
- 300 Riotte, M.,
A. Cier,
J. Gleizes und
J.C. Maigrot Sur les effets centraux d'une irradiation
X. Modification du temps de latence à
la narcose par le pentobarbital chez
la souris irradiée
C.R. Soc. Biol. 162, 135-137, 1968
- 301 Rose, R.G. The influence of ionizing radiations on
the penetration of sodium into the
central nervous system
Int. J. Appl. Radiat. Isotop. 4,
50-57, 1958
- 302 Rose, W.C.,
A.E. Munson und
S.G. Bradley Acute lethality for mice following
administration of cyclophosphamide
with barbiturates
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143,
1-5, 1973
- 303 Rosenthal, F. und
P.S. Timiras Electroshock seizure responses to
psychopharmacological agents after
500 r whole-body x-irradiation in rats
Biochem. Pharmacol. 8, 50, 1961
- 304 Rosenthal, F. und
P.S. Timiras Changes in brain excitability after
whole-body x-irradiation in the rat.
Radiat. Res. 15, 648-657, 1961
- 305 Rosenthal, F. und
P.S. Timiras Threshold and pattern of electroshock
seizures after 250 r whole-body x-
irradiation in rats
Proc.Soc.Exp. Biol. Med. 108,
267-270, 1961
- 306 Rosenthal, F. und
P.S. Timiras Threshold and pattern of electroshock
convulsions after x-irradiation in rat
Fed. Proc. 20, 402, 1961
- 307 Rosenthal, F. und
P.S. Timiras Electroshock seizure responses to
reserpine and iproniazid after x-irra-
diation in rats
Int. J. Radiat. Biol. 5, 273-282
- 308 Ross, W.S.J. Biological alkylating agents
London: Butterworths 1962
- 309 Ross, M.H. und
J.O. Ely Radiation effects on liver glycogen in
the rat
J. Cell. Comp. Physiol. 37, 163-173,
1951

- 310 Ross, I.A.T.,
S.R. Leavitt und
E.A. Holst Neurologic and EEG changes in
monkeys following x-irradiation of
the head
Fed. Proc. 12, 120, 1953
- 311 Ross, I.A.T.,
S.R. Leavitt,
E.A. Holst und
C.D. Clemente Neurological and electroencephalo-
graphic effects of x-irradiation of the
head in monkeys
A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 71,
238-249, 1954
- 312 Rümke, C.L. und
J. Bout Die Beeinflussung der Hexobarbital-
narkose durch vorher verabfolgte Phar-
maka
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Phar-
macol. 240, 218-223, 1960
- 313 Sagan, C.E. und
F.W. Lengemann The retention and movement of cerium-
141 in the gastrointestinal tract of
adult rats irradiated with 800 R and
fed grain-based or milk diets
Radiat. Res. 53, 480-487, 1973
- 314 Sanders, C.L. und
G.M. Krise Toxic effects of alloxan administered
to irradiated rats
Int. J. Radiat. Biol. 13, 97-98, 1967
- 315 Sartorelli, A.C. und
D.G. Johns Antineoplastic and immunosuppressive
agents
Part I, pp. 720; Part II, pp. 960
Berlin, Heidelberg, New York:
Springer 1974
- 316 Sato, S.,
K. Tomita und
T. Kitagawa Radiation induced heart failure.
I. ECG findings.
Nippon Acta Radiol. 31, 859-864, 1971
Biological Abstracts 54, 10950 (72)
- 317 Schmid, A. Über den Wirkungsmechanismus ionis-
sierender Strahlung am biologischen
Objekt
Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr. 76,
84, 1963
- 318 Schmidt, K.H. Die pharmakologischen und chemothe-
rapeutischen Wirkungen der Radiomi-
metika
Strahlentherapie 97, 29, 1955

- 319 Scholz, W.,
W. Schlote und
W. Hirschberger
Morphological effect of repeated low dosage and single high dosage application of x-irradiation to the central nervous system
In: "Response of the nervous system to ionizing radiation."
International Symposium, Chicago 1962, Academic Press, New York u. London 1962, pp. 211-232
- 320 Schreier, K.,
K.I. Altman und
L.H. Hempelmann
Metabolism of benzoic acid in normal and irradiated rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 87, 61-63, 1954
- 321 Schwartzbaum, J.S.,
E.L. Hunt,
B.P. Davies und
D.J. Kimeldorf
The effect of whole-body x-irradiation on the electroconvulsive threshold in the rat
J. Comp. Physiol. Psychol. 51, 181-184, 1958
- 322 Sestan, N.,
N. Allegretti,
M. Matosić und
M. Dević
Effects of sublethal whole-body x-irradiation on glucose tolerance in the rat and guinea pig
Radiat. Res. 13, 25-30, 1960
- 323 Sherwood, N.M.
Brain excitability and seizure intensity after x-ray and high-energy proton radiation in the rat
M.A. Thesis, University of California, Berkeley, 1965
- 324 Sherwood, N.M.,
G.P. Welch und
P.S. Timiras
Changes in electroconvulsive thresholds and patterns in rats after x-ray and high-energy proton irradiation
Radiat. Res. 30, 374-390, 1967
- 325 Shore, P.,
A. Silver und
B.B. Brodie
Interaction of serotonin and lysergic acid diethylamide (LSD) in the central nervous system
Experientia 11, 272-273, 1955
- 326 Shysh, A. und
A.A. Noujaim
Effects of 950 R whole body gamma irradiation on some hepatic drug metabolizing systems in mice
Can. J. Pharm. Sci. 5, 46-49, 1970
- 327 Simpson, C.G. und
L.C. Ellis
The direct effects of x-irradiation on the biosynthesis of androgens by rat testicular tissue in vitro
Radiat. Res. 31, 139-148, 1967

- 328 Skakun, N.P. und
A.A. Borisenko
Features peculiar to the oxaphenamide
effect on the biliation in experimental
radiation sickness
Farmakol. Toksikol (Kiev) 32, 71-73, 1969
- 329 Sobocinski, P.Z. und
K.I. Altman
Hepatic gluconeogenesis and glycoge-
nisis in the starved, x-irradiated rat
Radiat. Res. 49, 390-404, 1972
- 330 Spalke, B. und
G. Korb
Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Beeinflussung der leberschädigen-
den Wirkung von Tetrachlorkohlen-
stoff durch eine Vorbehandlung mit
Cyclophosphamid
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23,
227-229, 1973
- 331 Stepanović, S.,
V.M. Varagić und
S. Hajduković
The metabolism of catecholamine
precursors in the body of irradiated
rats
Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta
4, 161-166, 1968
- 332 Streffer, C.
Strahlen-Biochemie
Berlin, Heidelberg, New York:
Springer 1969
- 333 Streffer, C.
Beziehungen zwischen biochemischen
Veränderungen und Mortalität nach
Ganzkörperbestrahlung von Mäusen
Int. J. Radiat. Biol. 12, 487-496,
1967
- 334 Sullivan, M.F.
Absorption from gastrointestinal
tract of the rat after x-irradiation
Amer. J. Physiol. 201, 1013-1016,
1961
- 335 Sullivan, M.F.
(Ed.)
Gastrointestinal radiation injury.
pp. 1-542, Excerpta Medica Founda-
tion, Amsterdam 1966
- 336 Swift, M.N.,
S.T. Taketa und
V.P. Bond
Delayed gastric emptying in rats after
whole and partial body x-irradiation
Amer. J. Physiol. 182, 479-486, 1955
- 337 Szczawinski, R.,
A. Chodera,
I. Kozaryn und
Z. Wójciakowa
The effect of x-ray irradiation of
animals on the action intensity and
pharmacokinetics of morphine
Acta Physiol. Pol. 23, 655-662,
1972

- 338 Szczawinski, R.,
K. Szczawinska und
A. Chodera
Changes in the dynamics of action
and pharmacokinetics of sodium
salicylate in irradiation sickness
Acta Physiol. Pol. 23, 829-837,
1972
- 339 Taché, J.,
A.R. Mehran und
Y. Taché
Absorption intestinale du fer chez le
lapin irradié
Rev. Can. Biol. 32, 157-167, 1973
- 340 Taplin, G.V.,
O.M. Meredith,
H. Kade,
P. Peel und
R. Devick
Reduction of mortality from whole-bo-
dy x-irradiation in rabbits by pretreat-
ment with antipyretics and bacterial
vaccines
Radiat. Res. 3, 353, 1955
- 341 Tardiff, R.G. und
K.P. Dubois
Inhibition of hepatic microsomal
enzymes by alkylating agents
Arch. int. Pharmacodyn. 177,
445-456, 1969
- 342 Taubman, J. und
H.D. Landahl
Additive emetic action of apomorphine
and whole-body x-irradiation
Univ. of Chicago; USAF Rad. Lab.
Quart. Progress Report No. 12,
pp. 112-114, 1954
- 343 Tempel, K.
Fermentaktivierung unter dem Ein-
fluß von ionisierenden Strahlen und
Radiomimetika am Beispiel der
Desoxyribonuclease II
Berlin, Hamburg: Parey 1968
- 344 Thomas, P.J. und
A.D. Kenny
Influence of whole-body irradiation on
calcium transport in rat small intestine
Proc. Okla. Acad. Sci. 53, 57-60,
1973
- 345 Thompson, H.E. und
L.T. Steadman
The effects of whole body x-irradia-
tion on the blood glucose levels in
rabbits
Rochester, New York, Univ. of Ro-
chester, Report UR-152, pp. 13-33,
1951
- 346 Thomson, J.F. und
E.T. Mikuta
Acetylation of p-aminobenzoic acid
in x-irradiated rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86,
487-488, 1954

- 347 Timiras, P.S.,
D.E. Wooley,
A.J. Silva und
B. Williams
Changes in the electrical activity of
the olfactory cortex induced by radia-
tion and drugs
Radiat. Res. 30, 391-403, 1967
- 348 Toman, J.E.P.
Mechanism of action of convulsant and
anticonvulsant drugs
XXI Intern. Congr. of Physiol. Sci.
Symposia and Special Lectures pp. 158-
162, 1959
- 349 Torda, C. und
H.G. Wolf
Effect of lymphoid necrosis due to
nitrogen mustard and roentgen irradia-
tion on neuromuscular function of hypo-
physectomized animals
Amer. J. Physiol. 163, 201-208,
1950
- 350 Traeger, A.,
B. Bauer,
W. Klinger und
H. Ankermann
The influence of alkylants, antimeta-
bolites and chloroquine on oxydative
biotransformation reactions and on
the excretion of ascorbic acid in the
rat
Acta Biol. Med. Germ. 30, 423-434,
1973
- 351 Turbyfill, C.L.,
V.A. Kieffer und
W.A. Dewes
Cardiovascular response of monkeys
to supralethal doses of mixed gamma-
neutron radiation
U.S. Nat. Tech. Inform. Serv.,
AD Rep. 1970, No. 721698, 21 pp.
- 352 Turbyfill, C.L.,
J.W. Thorp und
D. Wise
Cardiovascular response of beagles to
a supralethal dose of mixed gamma-
neutron radiation
U.S. At. Energy Comm. 1970,
AD-709920, 14 pp.
- 353 Ul'Yanitskaya, A.E.
Effect of ionizing radiation on the
functional condition of the neuro-
muscular synapse of the frog
Radiobiologiya 10, 54-58, 1970
- 354 Van Woert, M.H. und
H. Melvin
Catecholamine metabolism following
x-irradiation of mammals
Tech. Progr. Rep., Contract AT (30-1)
3960 7 pp. Dep. CESTI, 1969
- 355 Varagić, V.,
S. Stepanović und
S. Hajduković
The effect of methysergide and x-irra-
diation on the barbiturate sleeping-
time in rats
Int. J. Rad. Biol. 5, 559-565, 1962

- 356 Varagić, V.,
S. Stepanović und
S. Hajduković The effect of x-irradiation and cyste-
amine on the barbiturate sleeping time
in rats
Arch. int. Pharmacodyn. 138,
113-119, 1962
- 357 Varagić, V.,
S. Stepanović,
N. Svečenski und
S. Hajduković The effect of x-irradiation on the
amount of catecholamines in the heart
atria and hypothalamus of the rabbit,
and in brain and heart of the rat
Int. J. Rad. Biol. 12, 113-119, 1967
- 358 Vaughan, B.E.,
J.T. Cummins und
H.A. Riddley Differential effects of irradiation on
gastric acid and bioelectric potential
in the rat
In: Gastrointestinal Radiation Injury
(M.F. Sullivan, ed.), Excerpta Med.
Found., Dordrecht, Netherlands, 1968,
pp. 242-250
- 359 Vaughan, B.E. und
J.T. Cummins Irradiation effect on bioelectric acti-
vity in isolated rat stomach
Radiat. Res. 23, 412-419, 1964
- 360 Vaughan, B.E. und
A.K. Davis Factors influencing the delayed effect
of irradiation on gastric bioelectric
activity in rat
Radiat. Res. 23, 405-411, 1964
- 361 Vaughan, B.E. und
R.L. Pessotti Electrical conductivity and cholinergic
activity of the rat gastric mucosa,
at 4 and 170 hours after 600 R x-irra-
diation
Radiat. Res. 48, 116-127, 1971
- 362 Vaughan, B.E.,
J.T. Cummins und
R.L. Pessotti X-ray inhibition of gastrin-stimulated
acid secretion in relation to mucosal
activity of (Na^+ , K^+)-dependent ATPase
Radiat. Res. 48, 508-517, 1971
- 363 Vernadakis, A. und
P.S. Timiras Interrelations between convulsant drugs
and x-radiation on the central nervous
system of rats
Arch. Int. Pharmacodyn. 170,
146-151, 1967
- 364 Vierling, A.F.,
E.P. Radford jr. und
J.B. Little Circulating antidiuretic hormone in
the x-irradiated rat
Radiat. Res. 36, 441-453, 1968

- 365 Vieth, J.B.,
E. Holm und
P.R. Knopp
Electrophysiological studies on the action of Mogadan [®] on central nervous structures of the cat. A comparison with pentobarbital
Arch. Int. Pharmacodyn. 171, 323, 1968
- 366 Voicu, V.
Mecanismeile modificarilor de sensibilitate farmacodinamica la organismul iradiat
Rev. Sanit. Mil. 1, 21-25, 1970
- 367 Vorob'Ev, E.I.
E.V. Fomina und
K.P. Khanson
Adenylic nucleotide levels in rat myocardium after total and local irradiation by radioactive cobalt
Vop. Med. Khim. 17, 484-488, 1971
- 368 Warwick, G.P.
The mechanism of action of alkylating agents
Cancer Res. 23, 1315-1333, 1963
- 369 Weber, E.
Grundriß der biologischen Statistik
Stuttgart: Fischer 1972
- 370 Weber, G. und
A. Cantero
Effect of x-irradiation on hepatic carbohydrate enzymes in control and hypophysectomized rats
Amer. J. Physiol. 197, 1284-1290, 1959
- 371 Wende, S.
Das radiologisch ausgelöste Hirnödeme und seine Verhütung
I. Teil: Tierexperimentelle Untersuchungen
II. Teil: Untersuchungen an Hirntumormpatienten
Fortschr. Rö.-Strahl. u. Nuklearmed. 98, 594, 1963
- 372 Wheeler, G.P.
Studies related to the mechanisms of action of cytotoxic alkylating agents: A review
Cancer Res. 22, 651-688, 1962
- 373 White, R.P. und
E.A. Daigneoult
The antagonism of atropine to EEG effects of adrenergic drugs
J. Pharmacol. Exp. Therap. 125, 339-346, 1959
- 374 Wilson, J.E.
Pharmacological action of anesthetic agents in irradiated animals
Anesthesiology 16, 503-510, 1955

- 375 Wills, E.D. und
A.E. Wilkinson
Effects of irradiation on sub-cellular components. II. Hydroxylation in the microsomal fraction
Int. J. Radiat. Biol. 17, 229-236, 1970
- 376 Winkler, H.
Untersuchungen über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Bluthirnschranke mit Hilfe von P^{32}
Zentr. Allgem. Pathol. Pathol. Anat. 97, 301, 1957
- 377 Winne, D.
Die Toxizität von Procain bei strahlen-
geschädigten Mäusen
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 11, 507, 1961
- 378 Winne, D.
Die Wirkung einiger Schlaf- und Nar-
kosemittel bei röntgenbestrahlten
Mäusen
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Phar-
macol. 243, 212-231, 1962
- 379 Winne, D.
Experimentelle und biometrische Un-
tersuchungen über den Zusammen-
hang von Gehirnkonzentration, Elimi-
nationsgeschwindigkeit, Schlafzeit
und Körpertemperatur bei der Hexo-
barbitalnarkose der Maus
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Phar-
macol. 247, 278-294, 1964
- 380 Wiśniewski, K.,
T. Piekarska und
A. Danysz
Studies on the reactivity of small in-
testine to barium chloride in the course
of post-irradiation disease in guinea
pig
Acta Physiol. Pol. 23, 141-147, 1972
- 381 Wiśniewski, K.,
E. Zawadzka und
D. Koćmierska-
Grodzka
Influence of phosphororganic radio-
protective drugs on postirradiation
changes of reactivity to barium chlo-
ride in guinea pig intestine
Strahlentherapie 148, 107-115, 1974
- 382 Wolf, R.C. und
R.E. Bowman
Adrenal function in the rhesus monkey
after total-body x-irradiation
Radiat. Res. 23, 232-238, 1964
- 383 Wykoff, M.H.
The effects of fast neutron irradiation
on blood pressure and the response
to epinephrine and acetylcholine in the
rat
Radiat. Res. 49, 624-630, 1972

- 384 Yam, K.-M. und
K.P. Dubois Effects of x-irradiation on the hexo-
barbital-metabolizing enzyme system
of rat liver
Radiat. Res. 31, 315-326, 1967
- 385 Yamashita, K.,
T. Shimizu und
S. Waki A direct influence of x-irradiation
on the secretion of adrenaline and
noradrenaline by the canine adrenal
J. Endocrinol. 52, 589-590, 1972
- 386 Yukawa, O. und
T. Nakazawa Sites of x-irradiation-induced damage
in the microsomal drug metabolizing
enzyme system of rat liver during
development
Radiat. Res. 56, 140-149, 1973
- 387 Yukawa, O. und
T. Nakazawa Damages in the microsomal drug
metabolizing enzyme system after par-
tial x-irradiation of rat liver
Radiat. Res. 58, 101-110, 1974
- 388 Yukawa, O. und
T. Nakazawa X-irradiation-induced damages in the
drug metabolizing enzyme system in
liver microsomes during develop-
ment of male rats
Radiat. Res. 59, 122-123, 1974
- 389 Zimmer, K.G. Some recent studies in molecular
radiobiology
Curr. Top. Radiat. Res. 5, 1-38,
1969
- 390 Zipf, K.,
W. Rössner und
K. Tempel Einfluß von Radiomimetika und Rönt-
genstrahlen auf die Permeabilität der
Blut-Hirnschranke
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Phar-
macol. 254, 83-90, 1966
- 391 Zsebök, Z.B.,
G. Jánossy,
G. Petrányi jr. und
L. Kovács In-vitro-Untersuchung des Absorptions-
vermögens des Dünndarms nach supra-
letaler Röntgenbestrahlung
Strahlentherapie 131, 122-136, 1966

Für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Tempel danken.

Herrn Dr. Hollatz gilt mein Dank für wertvolle Hinweise bei der Durchführung der Analysen und bei Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Lore Servatius,
geb. Schacherl

geb. am 5. Mai 1948 in
Hagenow, Meckl.

Eltern

Dr. Martin Schacherl, Arzt
Anna-Maria Schacherl, geb.
Seeler

Schulbildung

Eintritt in die Ev. Grund-
schule Berlin-Frohnau 1954

Reifeprüfung am Staatlichen
Lina-Hilger-Gymnasium Bad
Kreuznach am 24.10.1966

Hochschule

Studium der Tiermedizin von
1967 bis 1970 an der Justus-
Liebig-Universität in Gießen,
anschließend an der Ludwig-
Maximilians-Universität in
München.

Tierärztliches Staatsexamen
am 4.10.1972

Bestellung als Tierärztin seit
dem 23. November 1972

verheiratet

seit dem 27.6.1974 mit dem
Tierarzt Dr. Hans-Joachim
Servatius.

